

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myozyme 50 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg alglukosidaasi alfaa.

Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen liuos sisältää 5 mg/ml alglukosidaasi alfaa*. Laimentamisen jälkeen lääkeainepitoisuus on 0,5 mg/ml:n ja 4 mg/ml:n välillä.

*Ihmisen α -glukosidaasi, jota valmistetaan kiinankääpiöhamstereiden munasarjasoluissa käyttämällä yhdistelmä-DNA-tekniikkaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Myozyme on tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon potilaille, joilla on diagnosoitu Pompen tauti (α -glukosidaasin puute).

Myozyme on tarkoitettu aikuisille ja kaikenikäisille pediatriksille potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Myozyme-hoito tulee antaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta Pompen tautia tai muita perinnöllisiä metabolisia tai neuromuskulaarisia tauteja sairastavien potilaiden hoidosta.

Annostus

Alglukosidaasi alfan suositusannos on 20 mg painokiloa kohti ja se annetaan 2 viikon välein.

Potilaiden hoitovastetta on arvioitava säännöllisesti. Arvion on perustuttava sairauden kaikkiin kliinisiin manifestaatioihin.

Pediatriiset ja iäkkäät potilaat

Ei ole viitteitä siitä, että tarvittaisiin erityisiä varotoimia annettaessa Myozyme-valmistetta kaikenikäisille pediatriksille tai iäkkäille potilaille

Potilaat, joilla on munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Myozyme-valmisteen tehoa ja turvallisuutta potilaille, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö, ei ole tutkittu eikä näille potilaille voida antaa erityisiä annossuosituksia.

Antotapa

Myozyme on annettava infuusiona laskimoon.

Infuusionopeutta lisätään vaiheittain. Suositus on, että infuusio aloitetaan annoksella 1 mg/kg/h. Nopeutta lisätään vähitellen suurentamalla infuusionopeutta 2 mg:lla potilaan painokiloa ja tuntia kohden 30 minuutin välein. Jos infuusioon liittyyvää reaktiota ei ilmene, nopeutta voidaan suurentaa kunnes maksimaalinen infuusionopeus 7 mg/kg/h on saavutettu. Infuusioon liittyvistä reaktioista on tietoja kohdassa 4.8.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Hengenvaarallinen yliherkkyys (anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, jos lääkkeen anto uudelleen on epäonnistunut (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annettun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys-/anafylaktiset reaktiot

Myozyme-infuusiohoidon aikana on raportoitu ilmenneen vakavia ja hengenvaarallisia anafylaktisia reaktioita, mukaan lukien anafylaktista šokkia, sekä infantiilista että myöhemmällä iällä ilmenevää tautimuotoa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Asianmukaisten lääketieteellisten tukitoimien, puhallus-paineluvytyvälineistö mukaan lukien, on oltava helposti saatavana Myozyme-annon aikana mahdollisten vakavien, infuusioon liittyvien reaktioiden varalta. Jos ilmaantuu vakavia yliherkkyysreaktioita tai anafylaktisia reaktioita, on harkittava Myozyme-infuusion keskeyttämistä heti ja tarkoituksenmukainen lääketieteellinen tukihoido on aloitettava. Hoidossa on noudatettava akuutin anafylaktisen reaktion päivitettyjä hoitosuosituksia.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Noin puolet Myozyme-valmisteella hoidetuista infantiilista tautimuotoa sairastavista potilaista ja 28 % Myozyme-valmisteella hoidetuista, myöhemmällä iällä ilmenevää tautimuotoa sairastavista potilasta sai kliinisissä tutkimuksissa infuusioon liittyviä reaktioita. Infuusioon liittyvä reaktio määritellään miksi tahansa haittavaikutukseksi, joka liittyy infuusioon ja ilmaantuu sen aikana tai muutaman tunnin kuluttua infuusion jälkeen. Jotkin reaktiot olivat vakavia (ks. kohta 4.8). Suuria annoksia (40 mg/kg) saaville lapsipotilaille näytti kehittyvän oireisempia infuusioon liittyviä reaktioita kuin muille. Infuusioon liittyvien reaktioiden riski näyttää olevan suurentunut infantiilista tautimuotoa sairastavilla potilailla, joiden IgG-vasta-ainetitterit ovat suuret. Potilaat, joilla on jokin akuutti sairaus (kuten pneumonia tai sepsis) Myozyme-infuusion aikana, ovat muita alttiimpia saamaan infuusioon liittyviä reaktioita. Potilaan kliininen tila on arvioitava huolellisesti ennen Myozyme-valmisteen antamista. Potilaita on tarkkailtava tarkoin, ja kaikki infuusioon liittyvät reaktiot, myöhäisreaktiot ja mahdolliset immunologiset reaktiot on raportoitava myyntiluvan haltijalle.

On noudatettava varovaisuutta, kun Myozyme-valmistetta annetaan uudestaan potilaille, joilla on ollut infuusioon liittyviä reaktioita (varsinkin anafylaktisia reaktioita) (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Lievät ja ohimenevät reaktiot eivät välttämättä edellytä erityistä hoitoa eivätkä infuusion keskeyttämistä. Infuusionopeuden hidastaminen, infuusion keskeyttäminen tilapäisesti tai suun kautta otettavien antihistamiinien ja/tai antipyreettien ja/tai kortikosteroidien anto ennen infuusiota ovat tehokkaita keinoja hallita useimpia reaktioita. Infuusioon liittyviä reaktioita voi ilmaantua milloin tahansa Myozyme-infuusion aikana tai pääsääntöisesti viimeistään kahden tunnin kuluessa infuusion jälkeen, ja ne ovat todennäköisempiä kun käytetään suuria infuusionopeuksia.

Pitkälle edennyttä Pompen tautia sairastavien potilaiden sydämen ja hengityselinten toiminta voi olla heikentynyt, joten näiden potilaiden riski sairastua infuusioon liittyvien reaktioiden aiheuttamiin vakaviin komplikaatioihin on suurentunut. Näitä potilaita on siksi tarkkailtava erityisen huolellisesti Myozyme-hoidon aikana.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa suurimmalle osalle potilaista kehittyi IgG-luokan vasta-aineita alglukosidaasi alfaa vastaan yleensä kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. On siis oletettavissa, että valtaosalle Myozyme-valmisteella hoidettavista potilaista tapahtuu serokonversio. Suuria annoksia (40 mg/kg) saavilta, infantiilista tautimuotoa sairastavilta potilailta havaittiin suurempia IgG-vasta-ainetittereitä kuin muilta. Infuusioon liittyvien reaktioiden ja IgG-vasta-aineiden muodostumisen ajankohdat eivät näytä korreloivan keskenään. Vain muutaman IgG-positiivisen potilaan vasta-aineilla on in vitro -tutkimuksissa ollut entsyymitoimintaa estäviä vaikutuksia. IgG-vasta-ainemuodostuksen merkityksestä lääkkeen turvallisuudelle ja teholle ei ole täyttä varmuutta, koska tila on harvinainen ja kokemuksia on vähän. Heikon tuloksen ja pysyvästi korkean IgG-vasta-ainetitterin kehittymisen todennäköisyys näyttää olevan suurempi CRIM-negatiivisilla potilailla (Cross Reactive Immunologic Material -negatiivisilla potilailla, joilla ei todettu endogeenista GAA-proteiinia Western blot -menetelmällä) kuin CRIM-positiivisilla potilailla, joilla endogeenista GAA-proteiinia todettiin Western blot -menetelmällä ja/tai ennustettiin olevan genotyyppin perusteella. Kuitenkin myös joillekin CRIM-positiivisille potilaille ilmaantui pysyvästi korkeat IgG-vasta-ainetitterit. Oletettavasti on monta syytä huonoille hoitotuloksille ja pysyvästi korkeille IgG-vasta-ainetittereille. IgG-vasta-ainetittereitä on seurattava säännöllisesti.

Potilaille, joilla esiintyy yliherkkyysoireita, voidaan tehdä myös alglukosidaasi alfan ja muiden anafylaktisen reaktion välittäjäaineiden IgE-vasta-ainetutkimus. Potilailla, joilla kehittyi vasta-aineita alglukosidaasi alfaa vastaan, näyttää olevan suurempi riski saada infuusioon liittyviä reaktioita, kun Myozyme-valmistetta annetaan uudestaan (ks. kohta 4.8). Siksi näitä potilaita tulee seurata erityisen tarkkaan Myozyme-valmisteen annon aikana. Joillekin IgE-positiivisille potilaille annettiin onnistuneesti Myozyme-valmistetta uudelleen, kun infuusionopeutta hidastettiin ja aloitusannosta pienennettiin. Nämä potilaat ovat saaneet edelleen Myozyme-valmistetta tarkassa kliinisessä valvonnassa.

Immuunivälitteiset reaktiot

Alglukosidaasi alfan on raportoitu aiheuttavan vaikeita, mahdollisesti immuunivälitteisiä ihoreaktioita, kuten haavaisia ja nekrotisoivia iholeesioita (ks. kohta 4.8). Nefroottista syndroomaa havaittiin muutamalla Pompen tautia sairastavalla potilaalla, joille annettiin hoitona alglukosidaasi alfaa ja joilla oli korkeat IgG-vasta-ainetitterit (>102 400) (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla munuaisten biopsia osoitti immuunikompleksitaudin. Potilaiden tila parani hoidon keskeyttämisen jälkeen, ja tämän vuoksi on suositeltavaa seurata säännöllisten virtsakokeiden avulla potilaita, joilla on korkeat IgG-vasta-ainetitterit.

Potilaita on valvottava systeemisten immuunivälitteisten ihoreaktioiden ja muiden elimien reaktioiden varalta alglukosidaasi alfan annon aikana. Jos immuunivälitteisiä reaktioita esiintyy, alglukosidaasi alfan annon lopettamista on harkittava ja asianmukainen hoito on aloitettava. Alglukosidaasi alfan annon jatkamisen riskit ja hyödyt immuunivälitteisen reaktion jälkeen on arvioitava. Joillakin potilailla uudelleenaltistus on onnistunut ja alglukosidaasi alfan antoa on voitu jatkaa tarkassa kliinisessä valvonnassa.

Immunomodulaatio

Kliinisistä tutkimuksista ja julkaistusta kirjallisuudesta saadut CRIM-negatiivisia infantiilista tautimuotoa sairastavia potilaita koskevat immunogeenisuustiedot viittaavat siihen, että siedätys-hoidon (immunotoleranssin indusoiminen eli ITI) antaminen potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet alglukosidaasi alfaa (ennaltaehkäisevä ITI-hoito), saattaa ehkäistä tai vähentää tehokkaasti alglukosidaasi alfan vastaisia pysyvästi korkeita vasta-ainetittereitä (High Sustained Antibody Titer, HSAT). Tiedot pienestä joukosta potilaita, joilla oli vaikutukseltaan inhihoiva tai ei-inhihoiva, pysyvästi korkea vasta-ainetitteri, osoittivat ITI-hoidon vaikutuksen rajalliseksi. Nuoremmilla potilailla, joilla sairaus ei ollut edennyt yhtä pitkälle ja jotka olivat saaneet ennaltaehkäisevää ITI-hoitoa ennen pysyvästi korkean vasta-ainetitterin kehittymistä, havaittiin parempia hoitovasteita. Tämä viittaa siihen, että ITI-hoidon varhainen aloitus voi parantaa hoitotuloksia. ITI-hoito-ohjelmia saattaa olla tarpeen säätää potilaskohtaisesti tarpeen mukaan (ks. kohta 5.1).

Pompen tautia sairastavilla potilailla on lisääntynyt riski saada hengitystieinfektio johtuen sairauden etenevistä vaikutuksista hengityselimistön lihaksiin. Pompen tautia sairastavilla potilailla, jotka saavat immunosuppressiivisia lääkkeitä, saattaa olla lisääntynyt vaikea-asteisten infektioiden riski, joten erityinen valppaus on suositeltavaa. Joillakin näistä potilaista on havaittu hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita hengitystieinfektioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettuna ihmisen proteiinina alglukosidaasi alfa tuskin aiheuttaa sytokromi P450-järjestelmävälitteisiä yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja alglukosidaasi alfan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Myozyme-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa alglukosidaasi alfalla.

Imetys

Saatavilla olevat niukat tiedot viittaavat siihen, että alglukosidaasi alfa erittyy hyvin pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon. Imettävään lapseen ei odoteta kohdistuvan mitään kliinistä vaikutusta, koska valmisteen kulkeutuminen rintamaitoon on vähäistä ja sen hyötyosuus on pieni. Imettämistä Myozyme-hoidon aikana voidaan siis harkita. Varmuuden vuoksi voidaan harkita imetyksen keskeyttämistä ensimmäisten 24 tunnin ajaksi hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja on niin niukasti, että alglukosidaasi alfan vaikutuksia hedelmällisyyteen ei voida arvioida. Prekliiniset tiedot eivät paljastaneet merkittäviä haitallisia löydöksiä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Koska infuusioon liittyvänä reaktiona on raportoitu heitehuimausta, uneliaisuutta, vapinaa ja hypotensiota, tämä voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn infuusion antopäivänä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lapsuusiässä ilmenevä Pompen tauti (Pompen taudin infantiilinen muoto)

Kliinisissä tutkimuksissa on hoidettu 39 Pompen taudin infantiilista muotoa sairastavaa potilasta Myozyme-valmisteella yli kolmen vuoden ajan (168 viikkoa, mediaani oli 121 viikkoa; ks. kohta 5.1). Vähintään kahdella potilaalla esiintyneiksi raportoidut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittään taulukossa 1. Haittavaikutukset olivat useimmiten lieviä tai keskivaikeita, ja lähes kaikki haittavaikutukset ilmaantuivat joko infuusion aikana tai kahden tunnin kuluessa infuusion päättymisestä (infuusioon liittyvät reaktiot). Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, kuten urtikariaa, keuhkorahinoita, takykardiaa, happisaturaation laskemista, bronkospasmeja, hengityksen kiihtymistä, turvotusta silmien ympärillä ja hypertensiota, on raportoitu.

Myöhemmällä iällä ilmenevä Pompen tauti

78 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa oli 90 myöhemmällä iällä ilmenevää Pompen tautia sairastavaa potilasta. He olivat iältään 10–70-vuotiaita, ja heitä hoidettiin Myozyme-valmisteella tai lumelääkkeellä, jotka oli satunnaistettu suhteessa 2:1 (ks. kohta 5.1). Haittavaikutuksia ja vakavia haittavaikutuksia saaneiden potilaiden määrä oli kaiken kaikkiaan samaa luokkaa molemmissa ryhmissä. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat infuusioon liittyvät reaktiot. Infuusioon liittyviä reaktioita oli hieman useammalla potilaalla Myozyme-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (28 % vastaan 23 %). Suurin osa näistä reaktioista ei ollut vakavia. Ne olivat voimakkuudeltaan lieviä

tai keskivaikeita, ja ne paranivat spontaanisti. Haittavaikutukset, joita raportoitiin olleen vähintään kahdella potilaalla, on lueteltu taulukossa 1. Vakavia haittavaikutuksia, joita raportoitiin esiintyneen neljällä Myozyme-hoitoa saaneella potilaalla, olivat angioödeema, rintatuntemukset, puristava tunne kurkussa, ei-sydänperäinen rintakipu ja supraventrikulaarinen takykardia. Kahdella näistä potilaista reaktiot olivat IgE-välitteisiä yliherkkyysoireita.

Haittavaikutustaulukko

Taulukko 1: Haittavaikutukset (raportoitu esiintyneen vähintään kahdella potilaalla) ja markkinoille tulon jälkeen, laajennetun saatavuuden ohjelmissa ja kontrolloimattomissa kliinisissä kokeissa raportoidut haittavaikutukset elinjärjestelmäluokituksen mukaan ovat esiintyvyyden suhteen seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Potilasmäärän pienuuden takia on haittavaikutus luokiteltu yleiseksi, vaikka sitä olisi raportoitu esiintyneen vain kahdella potilaalla. Kussakin esiintyvyyden luokassa haittavaikutukset on esitetty alenevassa vakavuusjärjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys	Lääkkeen haittavaikutus (suositeltu termi)		Lisähaittavaikutukset ⁴
		Lapsuusiässä ilmenevä Pompen tauti ¹	Myöhemmällä iällä ilmenevä Pompen tauti ²	Lapsuusiässä ja myöhemmällä iällä ilmenevä Pompen tauti
Immuunijärjestelmä	yleinen		Yliherkkyys	
Psyykkiset häiriöt	yleinen	Agitaatio		
	tuntematon			Agitaatio Levottomuus
Hermosto	yleinen	Vapina	Heitehuimaus Parestesia Päänsärky ³	
	tuntematon			Vapina Päänsärky Uneliaisuus
Silmät	tuntematon			Sidekalvotulehdus
Sydän	hyvin yleinen	Takykardia		
	yleinen	Syanoosi		
	tuntematon			Sydämenpysähdys Bradykardia Takykardia Syanoosi Sydämentykytys
Verisuonisto	hyvin yleinen	Punoitus		
	yleinen	Hypertensio Kalpeus	Punoitus	
	tuntematon			Hypertensio Hypotensio Vasokonstriktio Kalpeus

Hengitys- elimet, rintakehä ja välirikarsina	hyvin yleinen	Nopeutunut hengitys Yskä		
	yleinen		Puristava tunne kurkussa	
	tuntematon			Hengityspysähdys Apnea Hengitysvaikeudet Bronkospasmi Hengityksen vinkuminen Nieluturvotus Dyspnea Takypnea Kurkun kiristys Kurkun ärsytys Vinkuva hengitys Yskä Hypoksia
Ruoan- sulatus- elimistö	hyvin yleinen	Oksentelu		
	yleinen	Yökkääminen Pahoinvointi	Ripuli Oksentelu Pahoinvointi ³	
	tuntematon			Vatsakipu Yökkääminen Dyspepsia Dysfagia
Iho ja ihonalainen kudos	hyvin yleinen	Urtikaria Ihottuma		
	yleinen	Eryteema Makulo- papulaarinen ihottuma Makulaarinen ihottuma Papulaarinen ihottuma Kutina	Urtikaria Papulaarinen ihottuma Kutina Lisääntynyt hikoilu	
	tuntematon			Turvotus silmäkuopan ympäriällä Verkkomainen lyijynsinisyys Lisääntynyt lakrimaatio Ihottuma Eryteema Liikahikoilu Palmaarieryteema Ohimenevä ihon värinmuutos Rakkulat
Luusto, lihakset ja sidekudos	yleinen		Lihaskouristukset Lihasten nykiminen Lihaskipu	
	tuntematon			Nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet	tuntematon			Nefroottinen syndrooma Proteinuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hyvin yleinen	Kuume		
	yleinen	Ärtyneisyys Vilunväreet	Kuume Rintatuntemukset Perifeerinen turvotus Paikallinen turvotus Väsymys ³ Kuumotus	
	tuntematon			Rintakipu Kasvojen turvotus Kuumotus Pyreksia Vilunväristykset Epämukava tunne rinnassa Ärtyneisyys Perifeerinen kylmyyden tunne Astenia Huonovointisuus Palelu Infuusiokohdan kipu Infuusiokohdan reaktio Infuusiokohdan turvotus Infuusiokohdan kovettuminen Infuusiokohdan ekstravasaatio Infuusiokohdan eryteema Infuusiokohdan urtikaria Infuusiokohdan kutina
Tutkimukset	hyvin yleinen	Happisaturaation pieneneminen		
	yleinen	Sydämen sykkeen nopeutuminen Verenpaineen nousu Kehon lämpötilan nousu	Verenpaineen nousu	
	tuntematon			Happisaturaation pieneneminen Sydämen sykkeen nopeutuminen Verenpaineen lasku

¹ Haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen 39:llä lapsuusiässä ilmenevää tautia sairastavalla potilaalla kahdessa kliinisessä tutkimuksessa.

² Haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen 60:llä myöhemmällä iällä ilmenevää tautia sairastavalla potilaalla lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa.

³ Haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen useammin lumelääkeryhmässä kuin Myozyme-hoitoryhmässä kun tutkittiin myöhemmällä iällä ilmenevää tautia sairastavia potilaita.

⁴ Lisähaittavaikutukset markkinoille tulon jälkeisistä, laajennetun saatavuuden ohjelmista ja kontrolloimattomista kliinisistä kokeista.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä lääketutkimuksissa ja lääkevalmisteen markkinoinnin yhteydessä muutamat potilaat (< 1 %) saivat elvytystä vaatineen anafylaktisen šokin ja/tai sydänpysähdyksen Myozyme-infuusiohoidon aikana. Reaktiot ilmenivät yleensä pian infuusion aloittamisen jälkeen. Potilailla oli erilaisia oireita ja löydöksiä, jotka liittyivät etenkin hengitysjärjestelmään ja kardiovaskulaariseen järjestelmään tai joita luonnehti turvotus ja/tai ihomuutokset (ks. kohta 4.4).

Joillakin alglukosidaasi alfalla hoidetuilla potilailla on havaittu toistuvana reaktiona influenssan kaltainen sairaus tai yhdistelmä oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä, lihaskipua, nivelkipua, muunlaista kipua tai väsymystä. Oireet on havaittu infuusion jälkeen ja ne ovat yleensä kestäneet muutamia päiviä. Suurimmalle osalle potilaita on onnistuneesti annettu toinen annos alglukosidaasi alfaa matalampaa annosta käyttäen ja/tai antamalla esilääkitykseksi tulehdusta estäviä lääkkeitä ja/tai kortikosteroideja. Potilaat ovat jatkaneet hoitoa tarkassa kliinisessä valvonnassa.

Keskivaikeita, vakavia tai toistuvia infuusioon liittyviä reaktioita saaneiden potilaiden alglukosidaasi alfalle spesifiset IgE-vasta-ainetasot on tutkittu: jotkut potilaat olivat vasta-ainepositiivisia ja heidän joukossaan oli joitakin potilaita, jotka saivat anafylaktisen reaktion.

Alglukosidaasi alfan on raportoitu aiheuttavan nefroottista syndroomaa sekä vaikeita, mahdollisesti immuunivälitteisiä ihoreaktioita, kuten haavaisia ja nekrotisoivia iholeesioita (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä lääketutkimuksissa on käytetty jopa annoksia 40 mg painokiloa kohti. Infuusioon liittyviä reaktioita ilmenee todennäköisemmin silloin, kun käytetään suurempaa annosta tai infuusionopeutta kuin on suositeltu (ks. kohta 4.4).

Oireet ja merkit

Ilmoitettuihin infuusioon liittyviin reaktioihin kuului seuraavia oireita:

- syanoosi, takykardia, sydämentykytys
- hypoksia, hengenahdistus, yskä
- heitehuimaus, päänsärky, makuhäiriöt
- hypertensio, punoitus
- kielen turvotus, oksentelu, ripuli, pahoinvointi
- rintakipu, epämiellyttävä tunne rinnassa, kurkun kiristys, kuume, vilunväristykset, palelu, infuusiokohdan punoitus
- lihaskipu
- punoitus

Hoito

Yliannostustapauksessa infuusionopeutta on pienennettävä tai infuusio keskeytettävä tilapäisesti. Alglukosidaasi alfan yliannostukselle ei ole tiedossa spesifistä vastalääkettä. Potilasta on seurattava haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta ja tarvittaessa on annettava heti asianmukaista oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruoansulatukseen ja metaboliaan vaikuttavat lääkkeet - entsyymit.
ATC-koodi: A16AB07.

Pompen tauti

Pompen tauti on harvinainen, etenevä ja hengenvaarallinen lihasten aineenvaihdunnan häiriöstä johtuva lihassairaus (myopatia), jonka maailmanlaajuisen esiintyvyyden arvioidaan olevan yksi potilas jokaista 40000 syntyvää lasta kohden. Pompen taudin muita nimityksiä ovat glykogeenin kertymäsairaus tyyppi II (GSD-II), AMD (acid maltase deficiency) ja tyyppi II glykogenoosi. Pompen tauti kuuluu lysosomaalisten kertymäsairauksien joukkoon, sillä taudin aiheuttaa elimistössä luontaisesti syntyvän lysosomaalisen hydrolaasin eli happaman α -glukosidaasin (GAA) puutos. Puutos aiheuttaa sen, että lysosomeissa oleva glykogeeni ei hajoa glukoosiksi ja glykogeeni kertyy eri kudoksiin, varsinkin sydämeen, hengityselimiin ja luurankolihasiin. Tämä aiheuttaa hypertrofista kardiomyopatiaa, etenevää lihasheikkoutta ja hengitystoimintojen heikkenemistä.

Pompen tauti ilmenee kliinisesti tautikirjona, joka vaihtelee nopeasti etenevästä, infantiilisesta tautimuodosta (oireet havaitaan tavallisesti ensimmäisen elinvuoden aikana ja elinikä odote on hyvin lyhyt) hitaasti etenevään, myöhemmällä iällä ilmenevään muotoon.

Pompen taudin infantiiliselle tautimuodolle on tyypillistä, että sydämeen ja luurankolihasiin kertyy massiivisesti glykogeeniä. Tämä aiheuttaa nopeasti etenevän kardiomyopatian, yleistä lihasheikkoutta ja hypotoniaa. Lapsen motorinen kehitys pysähtyy usein kokonaan, tai lapsen saavuttama motorinen kehitys taantuu. Sydämen ja/tai hengityksen pettäminen johtaa kuolemaan tavallisesti ennen lapsen ensimmäistä ikävuotta.

Retrospektiivisessä, Pompen tautia sairastaville lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa (n=168) osoittautui, että oireiden puhkeamisen mediaaniaika oli 2,0 kuukautta ja mediaaninen elinikä 9,0 kuukautta. Kaplan-Meierin analyysin mukaiset eloonjäämisluvut 12, 24 ja 36 kuukauden iässä olivat 26 %, 9 % ja 7 %.

On myös kuvattu epätyypillinen, hitaammin etenevä Pompen taudin infantiilinen tautimuoto, jolle on ominaista lievempi kardiomyopatia ja pidempi elinikä.

Pompen taudin myöhemmällä iällä ilmenevä muoto manifestoituu lapsuus-, nuoruus- tai jopa aikuisiässä. Se etenee paljon hitaammin kuin infantiilinen muoto. Sille on usein tyypillistä riittävä GAA-aktiivisuus, mikä ehkäisee kardiomyopatian kehittymisen. Kuitenkin noin 4 %:lla Pompen taudin myöhemmällä iällä ilmenevää muotoa sairastavalla potilaalla on todettu muutoksia sydämessä.

Pompen taudin myöhemmällä iällä ilmenevää muotoa sairastavilla potilailla on tavallisesti progressiivinen myopatia, varsinkin lantion ja hartioiden proksimaalisissa lihaksissa, sekä vakavuudeltaan vaihtelevia hengitysoireita, jotka lopulta aiheuttavat liikuntakyvyttömyyden ja/tai respiraattoritarpeen. Sairauden etenemisnopeus vaihtelee hyvin paljon eikä sitä voida ennustaa. Joidenkin potilaiden luuranko- ja hengityselimien toimintakyky heikkenee nopeasti, mikä johtaa liikuntakyvyttömyyteen ja hengityksen petteämiseen. Toisilla tämä heikkeneminen on hitaampaa. Joillakin potilailla luuranko- ja hengityselimien heikkeneminen etenee eri tahtia.

Vaikutusmekanismi

Arvellaan, että Myozyme palauttaa lysosomaalisen GAA-aktiivisuuden, jolloin sydämen, luuranko- ja hengityselimien toiminta stabiloituu tai palautuu ennalleen. Veriaivoesteiden ja entsyymien molekyylikoon vuoksi alglukosidaasi alfa ei todennäköisesti pääse keskushermostoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lapsuusiässä ilmenevä Pompen tauti (Pompen taudin infantiilinen muoto); enintään 6 kuukauden ikäisten potilaiden kliininen lääketutkimus

Myozyme-valmisteen turvallisuutta ja tehoa on arvioitu avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä avaintutkimuksessa, jossa tutkimusryhmää verrattiin historialliseen verrokkiryhmään. Hoidon alkaessa tutkimusryhmän 18 potilasta olivat enintään 6 kuukauden ikäisiä eikä heillä ollut hengitystuen tarvetta. Vertailuryhmä oli vertailukelpoinen avaintutkimuksen tutkimusryhmän potilaiden kanssa; nämä potilaat olivat peräisin retrospektiivisesta, taudin luontaista kulkua selvittävästä tutkimuksesta, jossa seurattiin lapsuusiässä ilmenevää Pompen tautia sairastaneita potilaita (n=42). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 20 mg/kg tai 40 mg/kg lääkevalmistetta kerran kahdessa viikossa 52 viikon ajan. Aikaisintaan 52 viikon jälkeen 16 potilasta 18:sta siirtyi jatkotutkimukseen, jonka aikana he saivat jatkuvaa hoitoa samalla annostuksella pisimmillään kolme vuotta (150 viikkoa).

Päämuuttujana oli niiden potilaiden osuus, jotka olivat elossa eivätkä tarvinneet hengityksen invasiivista tukea. Elinaikaa ilman invasiivista hengitystukea ei kuitenkaan ollut merkitty historiallisten, hoitamattomien verrokkien muodostaman vertailuryhmän tietoihin, joten vertailu ei tältä osin ole mahdollista. 52 viikon hoidon jälkeen tutkimusryhmän kaikki 18 potilasta olivat elossa eikä 15 heistä tarvinnut hengityksen invasiivista tukea, mutta vain yksi potilas 42:sta historiallisten, hoitamattomien potilaiden vertailuryhmässä oli elossa 18 kuukauden iässä. Kaksi potilasta kuoli, joten he eivät osallistuneet jatkotutkimukseen. 104 viikon hoidon jälkeen kaikki jatkotutkimukseen siirtyneet 16 potilasta olivat elossa; 10 heistä ei tarvinnut invasiivista hengitystukea. Tutkimuksen päättyessä (yksittäisten potilaiden hoitajaksot olivat 60–150 viikkoa; keskimääräinen seuranta-aika oli 119 viikkoa) 14 potilasta 16:sta oli elossa ja 9 potilasta 16:sta oli elossa tarvitsematta hengityksen invasiivista tukea. Yksi potilas kuoli tutkimuksen päättymisen jälkeen, ja yksi potilas kuoli tutkimuksesta vetäytymisen jälkeen.

Kun verrattiin hoitoryhmän eloonjäämiskäyriä diagnoosin ajankohdasta hoitamattomien, historiallisten verrokkien vertailuryhmään käytettiin Coxin suhteellista riskiregressioanalyysiä. Myozyme-hoitoa saaneen potilasryhmän elinaika oli pidentynyt verrattuna hoitamattomien, historiallisten verrokkien potilasryhmän elinaikaan (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Elossaoloaika Coxin regressiomallin mukaan

Hoidettu potilaita	Historiallinen verrokkiryhmä	Tutkimusmuuttuja	Hoidon tehon riskisuhde	95 %:n luottamusväli	p-arvo
N=18	N=42	Elossaoloaika	0,05	(0,015 - 0,147)	<0,0001
Huomaus: Tulokset pohjautuvat Coxin suhteelliseen riskiregressioanalyysiin. Hoitoa on käytetty ajan suhteen muuttuvana kovariaattina. Analyysiin sisältyvät myös ikä diagnoosiajankohtana sekä ikä oireiden alkaessa. Potilaat olivat korkeintaan 6 kuukauden ikäisiä hoidon alkaessa. Historiallisen hoitamattomien potilaiden verrokkiryhmän potilaat olivat syntyneet vuonna 1993 tai sen jälkeen.					

Kardiomyopatiaa mittaavien kaikukardiografisten muuttujien (indeksien) arvot paranivat, kun asiaa arvioitiin vasemman kammion massan vähenemisenä. 52 hoitoviikon jälkeen vasemman kammion massa väheni alkutilanteesta kaikilla 14 potilaalla, joiden tiedot olivat käytettävissä, ja 3 potilaalla 14:stä vasemman kammion massa saavutti normaaliarvon. Ensimmäisen hoitovuoden jälkeen (64–130 viikkoa) vasemman kammion massa väheni vielä 8 potilaalla. 104 hoitoviikon jälkeen 8 potilaan vasemman kammion massan tiedot olivat käytettävissä, ja näistä 5 potilasta saavutti normaaliarvon.

Ikään suhteutetun Alberta Infant Motor Scale (AIMS) -pistemäärän mukaan motorinen toimintakyky parani 7 potilaalla 18:sta tutkimuksen aikana ja he kävelivät itsenäisesti tutkimuksen viimeisessä arvioinnissa (yksittäisten potilaiden hoitajaksot olivat 52–130 viikkoa; keskimääräinen seuranta-aika oli 94 viikkoa). Lisäksi 4 potilaan motorinen toimintakyky parani tutkimuksen aikana siinä määrin,

että he istuivat itsenäisesti tutkimuksen viimeisessä arvioinnissa (yksittäisten potilaiden hoitajaksot olivat 78–130 viikkoa; keskimääräinen seuranta-aika oli 110 viikkoa), mutta alaraajojen toiminta oli olematonta. 7 potilaan motorinen toimintakyky ei parantunut merkittävästi tai he eivät pystyneet ylläpitämään saavuttamaansa motorista toimintakykyä ja heidän motorinen liikkumisensa oli hyvin rajoittunutta viimeisessä arvioinnissa (yksittäisten potilaiden hoitajaksot olivat 52–142 viikkoa; keskimääräinen seuranta-aika oli 103 viikkoa).

52 hoitoviikon jälkeen 14 potilaalla 18:sta (77,8 %) ikään suhteutettu paino oli säilynyt tai lisääntynyt (ja ylitti arvoltaan 3. persentiilin), ja 14 potilaan 15:stä (93,3 %) pituus ylitti 3. persentiilin ja 12 potilaalla 15:stä (80,0 %) pään ympärysmitta ylitti 3. persentiilin. Toisen hoitovuoden jälkeen 15 potilaalla 17:stä ikään suhteutettu paino oli lisääntynyt (yksittäisten potilaiden hoitajaksot olivat 78–142 viikkoa; keskimääräinen seuranta-aika oli 111 viikkoa), 10 potilaalla 16:sta ikään suhteutettu pituus oli lisääntynyt (yksittäisten potilaiden hoitajaksot olivat 90–130 viikkoa; keskimääräinen seuranta-aika oli 113 viikkoa) ja 11 potilaalla 15:stä ikään suhteutettu pään ympärysmitta oli lisääntynyt (yksittäisten potilaiden hoitajaksot olivat 90–130 viikkoa; keskimääräinen seuranta-aika oli 110 viikkoa). 104 hoitoviikkoon mennessä kaikilla 13 potilaalla, joiden tiedot olivat käytettävissä, ikään suhteutettu paino oli säilynyt tai lisääntynyt (ja ylitti arvoltaan 3. persentiilin), kaikilla niillä 12 potilaalla, joiden tiedot olivat käytettävissä, pituus ylitti 3. persentiilin ja kaikilla 12 potilaalla, joiden tiedot olivat käytettävissä, pään ympärysmitta ylitti 3. persentiilin.

Tehoanalyysissa ei havaittu merkityksellisiä eroja kahden annosryhmän välillä seuraavien muuttujien suhteen: kokonaiselinaika, elinaika ilman invasiivista hengitystukea, elinaika ilman minkäänlaista hengitystukea, sydämen vasemman kammion massan pieneneminen, kasvua kuvaavien muuttujien arvojen paraneminen sekä motorinen kehitys. Näiden tulosten perusteella suositeltava annostus on 20 mg/kg kahden viikon välein.

Lapsuusiässä ilmenevä Pompen tauti (Pompen taudin infantiilinen muoto): 6 kuukauden - 3,5 vuoden ikäisten potilaiden kliininen lääketutkimus

Myös toisessa avoimessa, 21 potilaalle tehdyssä kliinisessä lääketutkimuksessa arvioitiin Myozyme-valmisteen tehoa ja turvallisuutta. Potilailla oli voittopuolisesti epätyypillinen Pompen taudin infantiilinen muoto. Hoitoa aloitettaessa potilaiden iät olivat 6 kuukauden ja 3,5 vuoden välillä. Potilaat saivat Myozyme-valmistetta 20 mg/kg kerran kahdessa viikossa 52 viikon ajan, lukuun ottamatta 8 potilasta, jotka saivat 40 mg/kg viimeistään 26 viikon hoidon jälkeen. Kaikkien potilaiden hoito jatkui 52 viikon jälkeen yhteensä yli kolmen vuoden ajan (168 viikkoa, mediaani oli 121 viikkoa).

Avaintutkimuksen päämuuttujana oli niiden potilaiden osuus, jotka olivat elossa. 52 hoitoviikon jälkeen 16 Myozyme-valmistetta saanutta potilasta 21:stä (76,2 %) oli elossa. 104 hoitoviikon jälkeen 14 potilasta 21:stä (66,7 %) oli elossa, ja lisäksi yksi potilas oli elossa mutta oli keskeyttänyt tutkimukseen osallistumisen. Nämä luvut säilyivät tutkimuksen loppuun asti (yksittäisten potilaiden hoitajaksot olivat 1–168 viikkoa; keskimääräinen seuranta-aika oli 109 viikkoa). Hoitamattomien potilaiden historiallisessa kohortissa 5 potilasta 47:stä (10,6 %), joiden tiedot olivat käytettävissä, oli elossa 30 kuukauden ikäisenä (2,5 vuotta).

Hoidettujen potilaiden elinaikaa verrattiin samanlaiseen, historialliseen, hoitamattomien potilaiden kohorttiin. Analyysissä käytettiin Coxin suhteellista regressioanalyysiä (ks. taulukko 3).

Taulukko 3: Eloaoloaika Coxin regressiomallin mukaan

Hoidettuja potilaita	Historiallinen verrokkiryhmä	Tutkimusmuuttuja	Hoidon tehon riskisuhde	95 %:n luottamusväli	p-arvo
N=21	N=48	Eloaika	0,301	(0,112 - 0,804)	0,0166
<p>Huomautus: Tulokset pohjautuvat Coxin suhteelliseen riskiregressioanalyysiin. Hoitoa on käytetty ajan suhteen muuttuvana kovariaattina. Analyysiin sisältyvät myös ikä diagnoosiajankohtana sekä ikä oireiden alkaessa.</p> <p>Potilaiden ikä oli 6 kuukautta – 3,5 vuotta hoidon alkaessa.</p> <p>Historialliseen, hoitamattomien potilaiden verrokkiryhmään kuuluneet potilaat olivat syntyneet vuonna 1995 tai sen jälkeen.</p>					

Lisäksi tiedot lääkkeen tehosta osoittivat, että niistä 16 potilaasta, jotka eivät tarvinneet invasiivista hengitystukea alkutilanteessa, 7 ei tarvinnut sitä liioin 104 hoitoviikon jälkeen. Loput 9 potilasta joko kuolivat (5 potilasta) tai tarvitsivat invasiivista hengitystukea (4 potilasta). Kaikki 5 potilasta, jotka tarvitsivat alkutilanteessa invasiivista hengitystukea, tarvitsivat sitä myös koko tutkimuksen ajan (neljä potilasta pidempään kuin viikko 104 yli ja yksi potilas kuoli).

52 hoitoviikon jälkeen vasemman kammion massa väheni alkutilanteesta kaikilla niillä 12 potilaalla, joiden tiedot olivat käytettävissä, ja 6 potilaalla 12:sta vasemman kammion massa normalistui. Ensimmäisen hoitovuoden (58–168 viikkoa) jälkeen vasemman kammion massa väheni vielä 9 potilaalla niistä 12:sta, joiden tiedot olivat käytettävissä. 104 hoitoviikon jälkeen 10 potilaan vasemman kammion massan tiedot olivat käytettävissä; 9 potilaan arvo normalistui.

52 hoitoviikon jälkeen 3 potilaalla niistä 8:sta, joiden tiedot olivat käytettävissä, motoriikka parani lähtötilanteesta korjaamattomien sekä ikään suhteutettujen Alberta Infant Motor Scale (AIMS) -pistearvojen mukaan. 6 potilaalla niistä 11:stä, joiden tiedot olivat käytettävissä, motoriikka parani vielä viikon 52 jälkeenkin (yksittäisten potilaiden hoitajaksot olivat 58–168 viikkoa; keskimääräinen seuranta-aika oli 121 viikkoa), mukaan lukien 3 kävelykykyistä potilasta ja 3 potilasta, jotka osasivat istua viimeisellä tutkimuskäynnillä. Muiden 5 potilaan motoriikka ei parantunut huomattavasti viikon 52 jälkeen (yksittäisten potilaiden hoitajaksot olivat 104–168 viikkoa; keskimääräinen seuranta-aika oli 140 viikkoa). Näistä potilaista 4:llä ei ollut merkitseviä motorisia taitoja missään asennossa ja yhdellä potilaalla oli vain toiminnallinen istumisen taito viimeisellä tutkimuskäynnillä.

Suurimmalle osalle lapsuusajan Pompen tautia sairastavista ja Myozyme-hoitoa saaneista potilaista sydäntoiminnot paranevat ja kasvunopeus vakiintuu tai lisääntyy. Hoitovaste motoriikan ja hengitystoimintojen paranemisen osalta on kuitenkin vaihdellut. Niiden Pompen taudin infantiilista muotoa sairastavien potilaiden, joiden motoriikka kehittyi, motoriset toiminnot säilyivät paremmin ja heillä oli vähemmän glykogeeniä nelipäisessä reisilihaksessa lähtötilanteessa kuin niillä potilailla, joiden motoriikka ei kehittynyt. On huomattava, että suurehkolla osalla potilaista, joiden motorinen hoitovaste on hyvä, kasvua kuvaavat muuttujat (paino) pysyvät vakaina tai paranevat, mutta riippumatta motoriikkaa kuvaavien päätemuuttujien tuloksista tai peruslähtökohdasta, useimmilla potilailla kardiomyopatia korjautuu, mikä näkyy vasemman kammion massaa kuvaavan Z-arvon muutoksina.

Tiedot osoittavat kaiken kaikkiaan, että varhainen diagnoosi ja hoidon aloittaminen sairauden alkuvaiheessa ovat keskeisiä, kun tavoitteena on parhaiden tulosten saavuttaminen Pompen taudin infantiilista muotoa sairastaville potilaille.

Siedätyshoito (immunotoleranssin indusoiminen, ITI)

ITI-hoidon ja alglukosidaasi alfan käyttöä on arvioitu yhdessä kliinisessä tutkimuksessa ja retrospektiivisessä sairauskertomusten tarkastelussa potilailla, jotka eivät olleet saaneet entsyymikorvaushoitoa, kun hoito aloitettiin, sekä yhdessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, jotka saivat jo alglukosidaasi alfaa, kun ITI-hoito aloitettiin.

Duke Center -tutkimuskeskuksessa tehdyssä retrospektiivisessä sairauskertomusten tarkastelussa löydettiin 21 CRIM-negatiivista Pompen taudin infantiilista muotoa sairastavaa potilasta, joista 19 ei ollut saanut entsyymikorvaushoitoa, kun ITI-hoito aloitettiin. 21 potilaasta 16 oli elossa tämän tutkimuksen päättyessä, ja mediaaniaika entsyymikorvaushoidon aloittamisesta viimeiseen arviointiin oli 44,6 kuukautta (vaihteluväli 5,7–105,47). 5 potilasta kuoli hengityksen pettämiseen ja sairauden etenemiseen. Heistä kukaan ei ollut saanut entsyymikorvaushoitoa, kun entsyymikorvaushoidon ja ITI-hoidon yhdistelmä aloitettiin. Tutkimuksessa saatiin viitteitä siitä, että nuoremmilla potilailla, joilla tauti oli todettu ja hoito aloitettu varhain ja jotka saivat ITI-hoitoa samanaikaisesti kun entsyymikorvaushoito aloitettiin, oli suurempi eloonjäämisluku kuin samalla tavalla hoidetuilla vanhemmilla potilailla. Tutkimuksesta saadut tiedot osoittivat, että ennaltaehkäisevä ITI-hoito estää tai vähentää vasta-aineiden muodostumista alglukosidaasi alfaa vastaan ajan kuluessa, mikä saattaa ylläpitää entsyymikorvaushoidon kliinistä tehoa ja pidentää elossaoloaikaa CRIM-negatiivisilla Pompen taudin infantiilista muotoa sairastavilla potilailla.

Myöhemmällä iällä ilmenevä Pompen tauti; kliininen pivotaalitutkimus

Myozyme-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 90 myöhemmällä iällä ilmenevää Pompen tautia sairastavaa potilasta. Heidän ikänsä oli hoidon alussa 10–70 vuotta, eikä kukaan heistä ollut saanut aiemmin entsyymikorvaushoitoa. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1, ja he saivat 20 mg/kg Myozyme-valmistetta (n=60) tai lumelääkettä (n=30) kerran kahdessa viikossa 78 viikon (18 kuukauden) ajan.

Samanarvoiset ensisijaiset tehon arviointikriteerit olivat 6 minuutissa kävelty matka metreinä (6 minuutin kävelytesti, 6MWT) ja nopean vitaalikapasiteetin (FVC) prosenttimäärä odotusarvosta, kun puhallus tehtiin istuma-asennossa. 78 viikon kuluttua Myozyme-hoitoa saaneiden potilaiden kävelty matka piteni (6MWT:llä mitattuna) ja keuhkojen toiminta vakiintui (FVC:n %-määrä odotusarvosta mitattuna) verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin. Myozyme-hoitoa saaneiden potilaiden 6 minuutissa kävelty matka piteni 15,0 metriä (mediaani) ja lumehoitoa saaneiden potilaiden lyheni 7,5 metriä (mediaani), eli kyseessä on tilastollisesti merkitsevä Myozyme-hoidon parempi teho lumelääkkeeseen verrattuna (p=0,0283). Myozyme-hoitoa saaneiden potilaiden FVC:n %-määrä odotusarvosta muuttui 0,0 % (mediaani) ja lumehoitoa saaneiden pieneni 3 % (mediaani), mikä myös osoittaa tilastollisesti merkitsevän hoitovaikutuksen (p=0,0026). Tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Muutos alkutilanteesta: valmisteiden teho lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa

		Myozyme (N = 60)	Lumelääke (N = 30)
6 minuutin kävelytestin matka (metreinä)			
Alkutilanne ennen hoitoa	Keskiarvo ± keskihajonta Mediaani	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Viikko 78 / Viimeinen tutkimuskerta	Keskiarvo ± keskihajonta Mediaani	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Alkutilanteen ja viikon 78 / Viimeinen tutkimuskerta välinen ero	Keskiarvo ± keskihajonta Mediaani	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Wilcoxon-Mann-Whitneyn testi	p-arvo	0,0283	
Nopea vitaalikapasiteetti (prosenttimäärä normaalista odotusarvosta)			
Alkutilanne ennen hoitoa	Keskiarvo ± keskihajonta Mediaani	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Viikko 78 / Viimeinen tutkimuskerta	Keskiarvo ± keskihajonta Mediaani	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Alkutilanteen ja viikon 78 / Viimeinen tutkimuskerta välinen ero	Keskiarvo ± keskihajonta Mediaani	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Wilcoxon-Mann-Whitneyn testi	p-arvo	0,0026	
*Yksi potilas, jolta ei saatu alkutilanteen jälkeistä tietoa, suljettiin pois analyyseista.			

Myöhemmällä iällä ilmenevä Pompen tauti; muut kliiniset tutkimukset ja analyysit

Myozyme-valmisteella on tehty neljä riippumatonta, avointa, kontrolloimatonta, tutkijalähtöistä tutkimusta:

- Yhteen tutkimukseen Hollannissa osallistui 102 myöhemmällä iällä ilmenevää tautia sairastavaa potilasta, joiden mediaaniseuranta-aika oli 5 vuotta (60 kuukautta).
- Yhteen tutkimukseen Italiassa osallistui 74 myöhemmällä iällä ilmenevää tautia sairastavaa potilasta, joita seurattiin pisimmillään 48 kuukautta.
- Yhteen tutkimukseen Saksassa osallistui 38 myöhemmällä iällä ilmenevää tautia sairastavaa potilasta, joita seurattiin 36 kuukautta.
- Yhteen tutkimukseen Hollannissa osallistui 69 myöhemmällä iällä ilmenevää tautia sairastavaa potilasta, joiden mediaaniseuranta-aika oli 23 kuukautta.

Näiden neljän Myozyme-tutkimuksen (seurannan kesto jopa viisi vuotta Hollannissa tehdyssä tutkimuksessa, johon osallistui 102 myöhemmällä iällä sairastunutta potilasta) tulokset viittasivat motoristen toimintojen vakiintumiseen tai paranemiseen sekä keuhkotoimintojen vakiintumiseen.

Edellä kuvatussa hollantilaisessa tutkimuksessa, johon osallistui 69 myöhemmällä iällä sairastunutta potilasta, osoitettiin lihasvoiman paranevan niillä potilailla, jotka eivät olleet pyörätuolissa ja joilla lihasheikkous ei ollut kovin voimakasta.

Lihaskuonon paraneminen vahvistettiin jopa viiden vuoden ajalle tutkimuksessa, joka tehtiin Hollannissa ja johon osallistui 102 myöhemmällä iällä sairastunutta potilasta.

Lisäksi kahdessa Myozyme-valmisteen avoimessa, kliinisessä tutkimuksessa, joissa seuranta-aika oli 24 kuukautta ja joihin osallistui kymmenen potilasta, jotka sairastivat vaikeaa, myöhemmällä iällä puhjennutta Pompen tautia (kohtalainen tai vaikea motorinen heikkeneminen ja avustettu ventilaatio),

nähtiin vaihtelevaa vastetta motoristen toimintojen ja hengitystoimintojen mittauksissa. Useimmissa mittauksissa havaittiin kohtalainen parannus (AGLU03105, AGLU04107).

Avoimessa kliinisessä lääketutkimuksessa arvioitiin Myozymen tehoa 5 potilaalla, jotka sairastivat myöhemmällä iällä ilmennyttä Pompen tautia. Hoitoa aloitettaessa potilaiden ikä oli 5–15 vuotta (AGLU2804). Potilaat saivat Myozyme-valmistetta 20 mg/kg kerran kahdessa viikossa 26 viikon ajan. Kaikki potilaat kykenivät kävelemään. Yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikki potilaat tulivat toimeen ilman hengityskonetta (yksi potilas tarvitsi öisin ei-invasiivista hengityskonehoitoa). Kaikista kolmesta potilaasta, joilla oli perustilanteessa merkittäviä keuhko-ongelmia (nopea vitaalikapasiteetti, FVC, oli istuvassa asennossa 58–67 %), kahden potilaan nopea vitaalikapasiteetti lisääntyi kliinisesti merkitsevästi (+11,5 % ja +16,0 %) viikkoon 26 mennessä. Motoristen toimintojen arvioinnin tulokset vaihtelivat.

Kymmenen vaikeaa, myöhemmällä iällä ilmenevää Pompen tautia sairastavaa potilasta (kaikki 10 käyttivät pyörätuolia, 9 potilasta tarvitsi hengityskonetta), iältään 9–54-vuotiaita, hoidettiin alglukosidaasi alfalla annoksella 20–40 mg/kg kerran kahdessa viikossa. Hoitajaksojen pituudet olivat 6 kuukaudesta 2,5 vuoteen. Potilaille todettiin keuhkotoiminnan hyötynä FVC:n kliinisesti merkitsevä paraneminen (yhellä potilaalla peräti 35 %) ja hengityskonetuen tarpeen väheneminen (kahdella potilaalla). Joukossa oli potilaita, joiden motoristen toimintojen paraneminen ilmeni menetettyjen motoristen kykyjen palautumisena. Vain yksi potilas saattoi luopua pyörätuolin käyttämisestä. Myös tässä potilasryhmässä motoristen toimintojen vaste hoidolle on vaihdellut.

Myöhään alkava Pompen tauti (late-onset Pompe disease LOPD); potilaiden ilmoittamat hoitotulokset Pompen tauti koskeneessa IPA-järjestön (International Pompe Association) ja Erasmus Medical Center -keskuksen (Hollanti) toteuttamassa kyselytutkimuksessa arvioitiin Myozyme-valmisteen vaikutuksia vuosittain koottuihin erilaisiin hoitotuloksiin potilailla:

- Myozyme pienensi merkitsevästi riskiä tulla riippuvaiseksi pyörätuolista: todennäköisyys tulla riippuvaiseksi pyörätuolista oli seurannan missä tahansa vaiheessa LOPD-tautimuotoa sairastavilla hoitoa saaneilla potilailla pienempi kuin hoitamattomilla potilailla (riskisuhde: 0,36; 95 %:n luottamusväli: 0,17, 0,75 tutkimuksessa, johon osallistui 198 tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttävää potilasta ja jossa mediaaniseuranta-aika oli 5 vuotta). Tässä tutkimuksessa ei todettu vaikutuksia hengityksen tukihoidon.
- Kun 163 aikuista potilasta oli saanut 3 vuoden ajan Myozyme-hoitoa, keskimääräinen väsymyksen vaikeusastetta kuvaavalla asteikolla (Fatigue Severity Scale, FSS) mitattu pistemäärä parani merkitsevästi 0,13 pisteellä vuotta kohti ($p < 0,001$), mikä viittaa siihen, että hoidosta oli apua väsymyksen vähentämisessä tässä tutkimuksessa. Ennen Myozyme-hoitoa (mediaaniseuranta-aika 4 vuotta) keskimääräinen FSS-pistemäärä pysyi vakiona, noin 5,3 pisteessä.
- Myozyme paransi ja vakautti terveyteen liittyvää elämänlaatua ja osallistumista 174 aikuisella potilaalla, kun mediaaniseuranta-aika sekä ennen hoitoa että hoidon aikana oli 4 vuotta (vaihteluväli 0,5–8).
 - Kun pistemäärä oli ennen hoitoa huonontunut (-0,73 pistettä vuodessa; 95 %:n luottamusväli: -1,07, -0,39), potilaan itsearviointikyselyn SF36 fyysisten komponenttien yhteenvedon (Physical Component Summary) mittarilla todettiin paranemista kahden ensimmäisen Myozyme-hoitovuoden aikana (1,49 pistettä vuodessa; 95 %:n luottamusväli: 0,76, 2,21), ja paraneminen säilyi vakaana sen jälkeen.
 - Kun pistemäärä oli ennen hoitoa huonontunut (-0,49 pistettä vuodessa; 95 %:n luottamusväli: -0,64, -0,34), RHS-asteikolla (Rotterdam Handicap Scale), sen todettiin vakiintuneen Myozyme-hoidon aikana (-0,02 pistettä vuodessa; 95 %:n luottamusväli: -0,17, 0,13).

Lopuksi 5 vuoden pituisessa prospektiivisessä tutkimuksessa, joka tehtiin Hollannissa 102 aikuisella potilaalla, joilla oli LOPD-tautimuoto, Myozyme-hoidon vaikutuksia päivittäisiin toimiin mitattiin R-PACT-asteikolla (Rasch-Built Pompe-Specific Activity scale). Lähtötilanteeseen verrattuna R-PACT-pistemäärä oli parantunut 3,6 prosenttiyksiköllä ($p = 0,004$), kun hoito oli jatkunut 5 vuotta, mikä osoittaa Myozyme-valmisteen hyödyn näillä potilailla.

Pompe-rekisteri

Terveydenhuollon ammattihenkilöiden toivotaan kirjaavan Pompen tautia sairastavien potilaiden tiedot www.registrynxt.com-sivustoon. Potilaiden tiedot kerätään rekisteriin nimettöminä. Pompe-rekisterillä pyritään lisäämään ymmärtämystä Pompen taudista ja auttamaan potilaiden arvioinnissa sekä keräämään tietoa entsyymikorvaushoidon hoitovasteesta ajan kuluessa. Lopullisena tavoitteena on parantaa näiden potilaiden hoitotuloksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Lapsuusiässä ilmenevä Pompen tauti (Pompen taudin infantiilinen muoto);

18 potilasta käsittävässä avaintutkimuksessa arvioitiin alglukosidaasi alfan farmakokinetiikkaa 15 potilaassa, joilla oli Pompen taudin infantiilinen muoto (hoidon alkaessa kaikki olivat alle 6 kuukauden ikäisiä). Heidän alglukosidaasi alfa -annoksensa oli joko 20 mg/kg tai 40 mg/kg ja vastaava infuusio-aika oli 4 tai 6,5 tuntia.

Jakautuminen ja eliminaatio

Ensimmäisen ja kuudennen Myozyme-infuusion jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 178,2–263,7 $\mu\text{g/ml}$ kun annos oli ollut 20 mg/kg tai 40 mg/kg. Pitoisuuspinta-ala (area under the curve, AUC_{∞}) oli keskimäärin 977,5–1.872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 20 mg/kg ja 40 mg/kg annoksen ryhmissä. Keskimääräinen poistuma plasmasta (CL) oli 21,4 ml/h/kg ja keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}) oli 66,2 ml/kg molemmissa annosryhmissä. Yksilöiden välinen vaihtelu oli vähäistä, 15 % ja 11 %. Keskimääräinen puoliintumisaika plasmasta ($t_{1/2}$) oli 2,75 tuntia molemmissa annosryhmissä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokinetiikka oli vakiosuhteessa annoksen suuruuteen, eikä se muuttunut ajan myötä.

Alglukosidaasi alfan farmakokinetiikkaa tutkittiin lisäksi erillisessä tutkimuksessa. Siihen osallistui 21 potilasta, joilla oli Pompen taudin infantiilinen muoto (hoidon alkaessa heidän ikänsä oli 6 kk - 3,5 vuotta). He saivat alglukosidaasi alfa -hoitoa annoksella 20 mg/kg. 12 potilaan AUC_{∞} - ja C_{max} -tiedot olivat käytettävissä. Ne vastasivat suunnilleen avaintutkimuksessa annosryhmään 20 mg/kg kuuluneiden potilaiden arvoja. Tässäkin ryhmässä $t_{1/2}$ oli noin 2–3 tuntia.

Myöhemmällä iällä ilmenevä Pompen tauti

Alglukosidaasi alfan farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 5 potilasta, joilla oli myöhemmässä, 6–15 vuoden iässä ilmennyt Pompen taudin muoto. He saivat alglukosidaasi alfa -hoitoa annoksella 20 mg/kg kerran kahdessa viikossa. Näiden nuoruusiässä ilmenevää (juveniilia) tautimuotoa sairastavien potilaiden elimistössä alglukosidaasi alfan farmakokineettinen profiili oli samanlainen kuin potilailla, joilta sairaus havaittiin lapsuusaikana.

Alglukosidaasi alfan farmakokinetiikkaa analysoitiin 32:lla myöhemmällä iällä ilmenevää Pompen tautia sairastavalla potilaalla, jotka osallistuivat satunnaistettuun, lumekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen. He olivat iältään 21–70-vuotiaita, ja he saivat 20 mg/kg Myozyme-valmistetta kerran kahdessa viikossa. AUC_{∞} - ja C_{max} -arvot olivat samankaltaisia viikon 0, 12 ja 52 käynnellä, mikä osoitti, ettei alglukosidaasi alfan farmakokinetiikka riipu hoitoajasta (taulukko 5).

Jakautuminen ja eliminaatio

Taulukko 5: Alglukosidaasi alfan farmakokinetiikka kerta-annoksen ja 12 ja 15 hoitoviikon jälkeen

Muuttuja	Viikko 0	Viikko 12	Viikko 52
C _{max} (µg/ml)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC _∞ (µg•h/ml)	2 672 ± 1 140	2 387 ± 555	2 700 ± 1 000
CL (ml/h/kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
V _{ss} (ml/kg)	904 ± 1158	919 ± 1 154	896 ± 1 154
Efekttiivinen puoliintumisaika (h)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

Ei ilmennyt viitteitä siitä, että alglukosidaasi alfan IgG-vasta-aineet vaikuttaisivat farmakokinetiikkaan. Viidestä potilaasta, joilla entsyymien soluunotto oli estynyt, havaittiin suurempi keskimääräinen puhdistuma, pienempi keskimääräinen pitoisuuspinta-ala (AUC_∞) ja pienempi keskimääräinen C_{max}-arvo. Soluunoton estymisellä ja tutkimuksen tehomuuttujilla ei ollut kuitenkaan ilmeistä yhteyttä (ks. kohta 4.4.).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot, jotka perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin tai yhden ja toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksiin, eivät viittaa siihen, että valmisteesta olisi erityistä riskiä ihmiselle. Hiirillä ja kaneilla tehdyssä alkion ja sikiön kehittymistä seuraavassa tutkimuksessa ei todettu merkittäviä alkion eikä sikiön kehitykseen liittyviä haitallisia löydöksiä. Hiirten fertilitettitutkimuksissa ja sikiön varhaisvaiheen kehitystutkimuksissa ei liioin havaittu haitallisia löydöksiä. Kanien alkio- ja sikiöaikaista kehitystä koskevassa tutkimuksessa havaittiin hoitoon liittyen keskenmenojen ja ennenaikaisten synnytysten lisääntymistä, kun Myozyme-valmistetta (10–40 mg/kg/vrk) annettiin samanaikaisesti difenhydramiinin kanssa. Tämä johtui osittain emotoksisuudesta, sillä emon ravinnon kulutuksessa ja painonkehityksessä havaittiin merkittävää vähenemistä.

Kun hiirille annettiin organogeneesistä alkaen aina imetysajan loppuun asti 40 mg/kg Myozyme-valmistetta laskimoon joka toisena päivänä samanaikaisesti difenhydramiinin kanssa, poikasten kuolleisuus imetysaikana suureni. Tämän lisäksi ei todettu mitään muita vaikutuksia mihinkään arvioituun parametriin, muun muassa kliinisiin havaintoihin tai painonnousuun F1-polven poikasten joukossa. F1-polven hiirillä ei myöskään todettu mitään vaikutuksia sukukypsytyden saavuttamiseen, oppimiseen, muistiin tai lisääntymiskykyyn.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339)
Dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti (E339)
Polysorbaatti 80 (E433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Laimentamisen jälkeen on suositeltavaa käyttää liuos heti. Liuoksen on kuitenkin osoitettu olevan fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 24 tunnin ajan, kun se säilytetään 2–8 °C:n lämpötilassa ja suojattuna valolta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Lääkevalmisteen säilytys laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

50 mg jauhetta lasista valmistetussa I-tyyppin injektiopullossa. Pullo on suljettu silikonipäällysteisellä butyyylitulpalla ja alumiinisulkimella, joissa on kääntämällä irrotettava muovikorkki. Pakkauskoot: 1, 10 tai 25 injektiopullon rasia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Myozyme liuotetaan injektionesteisiin käytettävään veteen, laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä ja annetaan sitten infuusiona laskimoon. Liuottamisessa ja laimentamisessa on noudatettava hyviä toimintatapoja, varsinkin aseptisuuden suhteen.

Koska kyseessä on proteiini-valmiste, voi sekä kuiva-aineliuoksessa että käyttövalmiissa infuusionesteissä esiintyä hiukkasia. Siksi infuusioletkussa on käytettävä niukasti proteiinia sitovaa 0,2 mikronin in-line-suodatinta. On osoitettu, että 0,2 mikronin suodatin poistaa näkyvät hiukkaset ilman, että huomattavaa määrää proteiinia tai tehoa menetettäisiin.

Tarvittavien injektiopullojen määrä lasketaan potilaan painon perusteella (mg/kg) ja injektiopullot otetaan jääkaapista, jotta ne lämpiävät huoneenlämpöiseksi (noin 30 minuuttia) ennen infuusiota. Myozyme injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Noudata aseptista tekniikkaa

Liuottaminen

Jokaiseen 50 mg Myozyme-valmistetta sisältävään injektiopulloon lisätään 10,3 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Injektionesteisiin käytettävä vesi lisätään hitaasti pisaroina injektiopullon sisäkylkeä pitkin. Älä ruiskuta vettä suoraan kylmäkuivattuun jauhepaakkuun. Kallistele ja pyörittele injektiopulloja varovasti. Älä käännä ylösalaisin, heiluttele äläkä ravistele injektiopulloja. Injektiopullo, joka sisältää liuotetun kuiva-aineen, on tilavuudeltaan 10,5 ml ja lääkeainepitoisuus 5 mg/ml. Liuos on kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista. Siinä voi näkyä hiukkasia ohuina valkoisina säikeinä tai läpikuultavina kuituina. Ennen laimentamista jokaisessa injektiopullossa oleva liuos tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymisen varalta. Injektiopulloja ei saa käyttää, jos niissä esiintyy muunlaisia kuin edellä kuvattuja hiukkasia tai liuos on värjäntynyt. Liuoksen pH on noin 6,2.

Liuottamisen jälkeen injektiopullojen sisältö on laimennettava heti (ks. alla).

Laimentaminen

Edellä esitetyllä tavalla valmistettu liuos sisältää 5 mg/ml alglukosidaasi alfaa. Kustakin injektiopullosta saadaan tarkalleen 10,0 ml liuosta (joka vastaa 50 mg vaikuttavaa ainetta). Tämä liuostilavuus on edelleen laimennettava seuraavasti: Vedä ruiskuun hitaasti lääkeaineliuosta kustakin injektiopullosta, kunnes potilaan annoksen edellyttämä määrä on käytettävissä. Infuusiopussissa olevan lopullisen alglukosidaasin suositeltu lääkepitoisuus on 0,5–4 mg/ml. Tyhjennä infuusiopussista ilma. Poista infuusiopussista myös tarvittavan Myozyme-liuoksen määrää vastaava määrä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Ruiskuta Myozyme-liuos hitaasti suoraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen. Kääntele tai puristele infuusiopussia varovasti laimennoksen sekoittamiseksi. Älä ravistele äläkä heiluttele infuusiopussia voimakkaasti.

Käyttövalmiiksi saatettu infuusioneste on annettava mahdollisimman pian sen valmistamisesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/06/333/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 29/03/2006

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 21/02/2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT
VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Genzyme Corporation 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Yhdysvallat
Genzyme Flanders, Cipalstraat 8, 2440 Geel, Belgia

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2.)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LAATIKKO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myozyme 50 mg, infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten
alglukosidaasi alfa

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg alglukosidaasi alfaa.

Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen liuos sisältää 5 mg alglukosidaasi alfaa 1 ml:ssa liuosta ja laimentamisen jälkeen lääkeaineen pitoisuus vaihtelee 0,5:stä 4 mg:aan 1 ml:ssa laimennosta

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Mannitoli (E421)

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339)

Dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti (E339)

Polysorbaatti 80 (E433)

Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo
infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten
10 injektiopulloa
infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten
25 injektiopulloa
infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Laimennuksen jälkeen lääkevalmiste suositellaan käytettävän heti. Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on kuitenkin osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, kun lääkevalmiste säilytetään valolta suojattuna.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Myozyme 50 mg, infuusiokuiva-aine konsentraatti, liuosta varten
alglukosidaasi alfa
Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).
Sanofi B.V., Alankomaat

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Myozyme 50 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten alglukosidaasi alfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Myozyme on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Myozyme-valmistetta
3. Miten Myozyme-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Myozyme-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Myozyme on ja mihin sitä käytetään

Myozyme on tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon aikuisille sekä kaiken ikäisille lapsille ja nuorille, joilla on todettu Pompen tauti.

Pompen tautia sairastavien henkilöiden alfa-glukosidaasi-nimisen entsyymin taso on matala. Entsyymi auttaa elimistöä säätämään glykokeenin määrää (glykokeeni on hiilihydraatti). Glykokeeni antaa keholle energiaa, mutta Pompen taudissa glykokeenin määrä saattaa nousta liian suureksi.

Myozyme sisältää keinotekoista entsyymiä, jonka nimi on alglukosidaasi alfa. Tällä entsyymillä voidaan korvata luonnollinen entsyymi, joka Pompen tautia sairastavilta henkilöiltä puuttuu.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Myozyme-valmistetta

Älä ota Myozyme-valmistetta

Jos sinulla on esiintynyt henkeä uhkaavia allergisia (yliherkkyys-) reaktioita alglukosidaasi alfaa kohtaan tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) ja lääkkeen uudelleenotto ei onnistunut. Henkeä uhkaavien allergisten reaktioiden oireita ovat muun muassa matala verenpaine, erittäin nopea syke, hengitysvaikeudet, oksentelu, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja ihottuma.

Varoitukset ja varotoimet

Kun sinua hoidetaan Myozyme-valmisteella, voit saada infuusioon liittyvän reaktion lääkkeen antohetkellä tai infuusiota seuraavien tuntien aikana. Tällaiseen reaktioon liittyy erilaisia oireita, kuten matalaa verenpainetta, kipua tai epämukavuuden tunnetta rinnassa, kuristavaa tunnetta kurkussa, kasvojen, huulten tai kielen turpoamista (angioödeemaa), nokkosihottumaa (urtikariaa), huimausta, ihottumaa, ihon kutinaa, pahoinvointia, oksentelua, yskää ja bronkospasmia (katso kohdasta 4 yhteenveto kaikista infuusioon liittyvistä reaktioista). Infuusioon liittyvä reaktio voi joskus olla vakava. Jos saat tällaisen reaktion, **kerro heti lääkärillesi**. Allergisen reaktion estämiseksi sinulle on ehkä annettava esilääkitystä (esim. antihistamiinia ja/tai kortikosteroidia) tai kuumetta alentavia lääkkeitä (antipyreetteja).

Tutkimuksissa lääkärit ovat käyttäneet immuunijärjestelmän toimintaa vähentäviä lääkkeitä heikentääkseen vasta-aineiden tuotantoa. Koska sinulla on Pompen tauti, on olemassa riski, että saat vaikea-asteisen tulehduksen hengitysteihisi tai keuhkoihisi. Immuunijärjestelmän toimintaa vähentävien lääkkeiden käyttö saattaa lisätä tätä riskiä.

Jos havaitset ihossasi vaikeita haavaisia vammoja, kerro niistä lääkärillesi. Jos alaraajasi turpoavat tai sinulla on yleistä turvotusta, kerro siitä lääkärillesi. Lääkärisi on harkittava Myozyme-hoidon keskeytystä ja aloitettava asianmukainen lääkehoito. Lääkärisi tulee arvioida Myozyme-hoidon uudelleen aloituksen hyödyt ja haitat.

Muut lääkevalmisteet ja Myozyme

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Myozyme-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän kokemusta. Sinun ei pidä käyttää Myozyme-valmistetta raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Kerro lääkärille, jos imetät. Saatavilla oleva niukka kokemustieto viittaa siihen, että Myozyme erittyy hyvin pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Tämän ei odoteta vaikuttavan imetettävään lapseen. Hoidon aikana imettämistä voidaan siis harkita. Voit kuitenkin keskustella lääkärin kanssa siitä, pitäisikö imetys varmuuden vuoksi keskeyttää ensimmäisten 24 tunnin ajaksi jokaisen Myozyme-annoksen jälkeen. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ole varovainen ajaessasi tai käyttäessäsi työkaluja tai koneita välittömästi Myozyme-infuusion saamisen jälkeen, koska sinulla voi ilmetä huimausta, uneliaisuutta tai vapinaa ja/tai verenpaineesi saattaa laskea.

Myozyme sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä injektio-pullossa, ts. se on käytännössä ”natriumiton”.

3. Miten Myozyme-valmistetta annetaan

Myozyme-hoitoa annetaan vain sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta Pompen taudin hoidosta.

Saamasi annos perustuu painoosi. Suositeltu Myozyme-annos on 20 mg painokiloa kohti ja se annetaan 2 viikon välein.

Käyttö lapsille ja nuorille

Suosittu Myozyme-annos lapsille ja nuorille on sama kuin aikuisille.

Käyttöohjeet

Myozyme annetaan tiputuksessa laskimoon (infuusiona suoneen). Lääke toimitetaan kuiva-aineena, joka sekoitetaan steriiliin veteen ennen antoa.

Jos otat enemmän Myozyme-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos sinulle annetaan suositeltua suurempi Myozyme-annos tai infuusio annetaan suositeltua nopeammin, sinulla saattaa ilmetä infuusion liittyviä reaktioita. Näihin reaktioihin saattaa liittyä esimerkiksi seuraavia oireita:

- ihon ja huulten sinerrys, joka johtuu kudosten hapenpuutteesta, sydämensykkeen kiihtyminen, sydämentykytykys
- hengitysvaikeudet, yskä
- huimaus, päänsärky, makuhäiriö
- korkea verenpaine, kuumat aallot
- kielen turvotus, oksentelu, ripuli, pahoinvointi
- rintakipu, epämielinen tunne rinnassa, kurkun kiristys, kuume, vilunväristykset, palelu, infuusiokohdan punoitus

- lihaskipu
- ihon punoitus.

Jos sinulla ilmenee tämänkaltainen reaktio, kerro siitä lääkärille välittömästi (ks. kohta 2). Infuusio pitää ehkä antaa hitaammin tai sen anto pitää keskeyttää, ja sinulle on ehkä annettava korjaavaa hoitoa.

Jos unohdat ottaa Myozyme-valmistetta

Jos infuusio jää väliin, ota yhteys lääkäriisi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia esiintyi pääasiassa lääkehoidon antamisen aikana tai pian sen jälkeen (infuusioon liittyvät reaktiot). Osa näistä infuusioon liittyvistä reaktioista oli vakavia tai hengenvaarallisia.

Joillakin potilailla havaittiin hengenvaarallisia reaktioita, mukaan lukien erittäin vakavia yleisiä allergisia reaktioita ja anafylaktinen sokki. Sellaisten reaktioiden oireita ovat matala verenpaine, erittäin nopea syke, hengitysvaikeudet, oksentelu, kasvojen, huulten tai kielen turvotus, nokkosihottuma tai ihottuma. Joillakin potilailla on havaittu infuusioon liittyviä haittavaikutuksia, jotka muistuttivat flunssan oireita ja kestivät muutaman päivän ajan infuusion päätyttyä.

Jos saat tämänkaltaisia reaktioita, **kerro niistä heti lääkärillesi**. Sinulle on kenties annettava esilääkitystä allergisen reaktion estämiseksi (esim. antihistamiinia ja/tai kortikosteroidia) tai kuumetta alentavia lääkkeitä (antipyreetteja).

Hyvin yleiset: saattavat vaikuttaa useampaan kuin yhteen potilaaseen kymmenestä

- nokkosihottuma
- ihottuma
- sydämen sykkeen nopeutuminen tai hidastuminen
- (kasvojen) punoitus
- kuume tai lämmön nousu
- yskä
- hengityksen kiihtyminen
- oksentelu
- veren pieni happipitoisuus

Yleiset: saattavat vaikuttaa enintään yhteen potilaaseen kymmenestä

- kalpeus
- kohonnut tai korkea verenpaine
- ihon sinerrys
- vilunväristykset
- levottomuus
- vapina
- päänsärky
- kihelmöinti
- infuusiokohdassa tuntuva kipu tai paikallinen reaktio
- huimaus
- ärtyneisyys
- ihon kutina
- yökkäily
- kasvojen turpoaminen, kurkun turpoaminen tai vakava samanaikainen kasvojen, kurkun ja kielen turpoaminen vakavan allergisen reaktion johdosta

- käsien ja jalkojen turpoaminen
- pahoinvointi
- rintavaiva
- kurkun ahtaus
- ripuli
- väsymys
- lihaskipu
- lihaskouristukset
- vaikeat haavaiset ihovammat
- ihon punoitus

Tuntemattomat: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

- turvotus silmien ympärillä
- epänormaalit hengitysäänet, kuten hengityksen vinkuminen
- hengitysvaikeudet (mukaan lukien hengenahdistus)
- raajoissa tuntuva kylmyys (kädet, jalat)
- verenpaineen lasku tai matala verenpaine
- verisuonien kaventuminen, mikä saa verenvirtauksen vähenemään
- äkillinen keuhkoputkien supistuminen, mikä rajoittaa ilman kulkua keuhkoihin sisään ja keuhkoista ulos (bronkospasmi)
- kuumotus
- palelu
- yleinen huonovointisuus
- heikotuksen tunne
- uneliaisuus
- lisääntynyt hikoilu
- silmien vuotaminen
- laikullinen iho
- rauhattomuus
- hengityksen vinkuminen
- kurkun ärsytys
- kudosten hapenpuute
- sydämen sykkeen hidastuminen
- sydämenpysähdys
- voimakkaat sydämenlyönnit, jotka saattavat olla nopeita tai epäsäännöllisiä (sydämentykytys)
- rintakipu (muualla kuin sydämessä)
- sidekalvotulehdus (silmämunaa ja silmäluomea peittävän kalvon tulehdus)
- vatsakipu
- ruuansulatushäiriöt
- nielemisvaikeudet
- nivelkipu
- väliaikainen hengityskatkos tai äkillinen hengityksen pysähtyminen
- valkuaista virtsassa
- nefroottinen syndrooma: alaraajojen turvotus, yleinen turvotus ja virtsan valkuaishukka
- infuusiokohdan ihon turvotus ja paksuuntuminen, jos valmistetta vuotaa verisuonten ulkopuolelle
- kämmenten punoitus
- ohimenevä ihon värinmuutos
- infuusiokohdan punoitus
- infuusiokohdan nokkosrokko (ihottuma)
- infuusiokohdan kutina
- rakkulat.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Myozyme-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Laimennuksen jälkeen lääkevalmiste suositellaan käytettäväksi välittömästi. Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on kuitenkin osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, kun lääkevalmiste säilytetään valolta suojattuna.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Myozyme sisältää

- Vaikuttava aine on alglukosidaasi alfa. Yksi injektiopullo sisältää 50 mg alglukosidaasi alfaa. Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen liuos sisältää 5 mg/ml alglukosidaasi alfaa ja laimentamisen jälkeisen laimennoksen lääkeainepitoisuus on 0,5 mg–4 mg/ml.
- Muut aineet ovat
 - mannitoli (E421)
 - natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339)
 - dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti (E339)
 - polysorbaatti 80 (E433).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Myozyme on infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten infuusionesteen valmistamista varten (50 mg/injektiopullo). Yksi rasia sisältää 1, 10 tai 25 pulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Jauhe on valkoista tai kellertävää. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen se on kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista liuosta, jossa voi olla hiukkasia. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on laimennettava.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Alankomaat

Valmistaja

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
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

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi 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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttöohjeet – liuottaminen, laimentaminen ja lääkkeen anto

Myozyme liuotetaan injektionesteisiin käytettävään veteen, laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä ja annetaan sitten infuusiona laskimoon. Liuottamisessa ja laimentamisessa on noudatettava hyviä toimintatapoja, varsinkin aseptisuuden suhteen.

Koska kyseessä on proteiini-valmiste, voi sekä kuiva-aineliuoksessa että käyttövalmiissa infuusionesteessä esiintyä hiukkasia. Siksi infuusioletkussa on käytettävä niukasti proteiinia sitovaa 0,2 mikronin in-line-suodatinta. On osoitettu, että 0,2 mikronin suodatin poistaa näkyvät hiukkaset ilman, että huomattavaa määrää proteiinia tai tehoa menetettäisiin.

Tarvittavien injektio-pullojen määrä lasketaan potilaan painon perusteella (mg/kg) ja injektio-pullot otetaan jääkaapista, jotta ne lämpiävät huoneenlämpöiseksi (noin 30 minuuttia) ennen infuusiota. Myozyme-injektio-pullot ovat kertakäyttöisiä.

Noudata aseptista tekniikkaa**• Liuottaminen**

Jokaiseen 50 mg Myozyme-valmistetta sisältävään injektio-pulloon lisätään 10,3 ml injektionesteisiin käytettävää vettä käyttäen ruiskua, jonka neulan läpimitta on korkeintaan 20 gaugea. Injektionesteisiin käytettävä vesi lisätään hitaasti pisaroina injektio-pullon sisäkylkeä pitkin. Älä ruiskuta vettä suoraan kylmäkuivattuun jauhepaakkuun. Kallistele ja pyörittele injektio-pulloja varovasti. Älä käännä ylösalaisin, heiluttele äläkä ravistele injektio-pulloja. Injektio-pullo, joka sisältää liuotetun kuiva-aineen, on tilavuudeltaan 10,5 ml ja lääkeainepitoisuus 5 mg/ml. Liuos on kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista. Siinä voi näkyä hiukkasia ohuina valkoisina säikeinä tai läpikuultavina kuituina. Ennen laimentamista jokaisessa injektio-pullossa oleva liuos tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymisen varalta. Injektio-pulloja ei saa käyttää, jos niissä esiintyy muunlaisia kuin edellä kuvattuja hiukkasia tai liuos on värjäntynyt. Liuoksen pH on noin 6,2.

Liuottamisen jälkeen injektio-pullojen sisältö on laimennettava heti (ks. alla).

• Laimentaminen

Edellä esitetyllä tavalla valmistettu liuos sisältää 5 mg/ml alglukosidaasi alfaa. Kustakin injektio-pullostsa saadaan tarkalleen 10,0 ml liuosta (joka vastaa 50 mg vaikuttavaa ainetta). Tämä liuostilavuus on edelleen laimennettava seuraavasti: Vedä ruiskuun hitaasti lääkeaineliuosta kustakin injektio-pullostsa ruiskulla, jonka neulan halkaisija on korkeintaan 20 gaugea, kunnes potilaan annoksen

edellyttämä määrä on käytettävissä. Infuusiopussissa olevan lopullisen alglukosidaasin suositeltu lääkepitoisuus on 0,5–4 mg/ml. Tyhjennä infuusiopussista ilma. Poista infuusiopussista myös tarvittavan Myozyme-liuoksen määrää vastaava määrä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Ruiskuta Myozyme-liuos hitaasti suoraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen. Kääntelee tai puristele infuusiopussia varovasti laimennoksen sekoittamiseksi. Älä ravistele äläkä heiluttelee infuusiopussia voimakkaasti.

Käyttövalmiiksi saatettu infuusioneste on annettava mahdollisimman pian sen valmistamisesta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

- **Lääkevalmisteen antaminen**

On suositeltavaa, että laimennetun liuoksen anto aloitetaan kolmen tunnin kuluessa laimennuksesta. Liuottamisen ja infuusion lopettamisen välinen kokonaisaika ei saa ylittää 24 tuntia.

Myozyme-valmisteen suositusannos on 20 mg painokiloa kohti ja se annetaan 2 viikon välein infuusiona laskimoon.

Infuusionopeutta lisätään vaiheittain. Suositus on, että infuusio aloitetaan annoksella 1 mg/kg/h. Nopeutta lisätään vähitellen suurentamalla infuusionopeutta 2 mg:lla potilaan painokiloa ja tuntia kohden 30 minuutin välein. Jos infuusion liittyvää reaktiota ei ilmene, nopeutta voidaan suurentaa kunnes maksimaalinen infuusionopeus 7 mg/kg/h on saavutettu.