

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Myozyme 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 50 mg af alglucosidasa alfa.

Eftir blöndun inniheldur lausnin 5 mg af alglucosidasa alfa* í hverjum ml og eftir þynningu er styrkur lausnarinnar á bilinu 0,5 mg til 4 mg/ml.

*Sýru α -glucosidasi manna er framleiddur í eggjastokkafrumum úr kínahömstrum með raðbrigða DNA erfðatekni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt til beinhvítt þurrefni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Myozyme er ætlað til langtíma ensímuppþótarmeðferðar handa sjúklingum með staðfesta greiningu á Pompe-sjúkdómi (sýru α -glucosidasaskortur).

Myozyme er ætlað fullorðnum og börnum á öllum aldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Myozyme skal vera undir eftirliti læknis sem reynslu hefur af meðferð sjúklinga með Pompe-sjúkdóm eða aðra arfgenga efnaskipta- eða tauga-eða vöðvasjúkdóma.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af alglucosidasa alfa er 20 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á 2 vikna fresti.

Reglulega skal meta svörun sjúklinga við meðferð samkvæmt ítarlegu mati á öllum klínískum sjúkdómseinkennum.

Börn og aldraðir

Engar vísbendingar liggja fyrir sem kalla á sérstaka aðgát þegar Myozyme er gefið börnum á öllum aldri eða öldruðum.

Sjúklingar með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun Myozyme hjá einstaklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hefur ekki verið metið og því er ekki hægt að ráðleggja sérstaka skammta fyrir þessa sjúklinga.

Lyfjagjöf

Myozyme skal gefið með innrennsli í bláæð.

Auka skal innrennslishraðann í þrepum. Mælt er með að innrennslishraðinn sé í upphafi 1 mg/kg/klst. og hann síðan aukinn um 2 mg/kg/klst. á 30 mínútna fresti ef ekki koma fram nein merki um innrennslistengdar aukaverkanir, þar til hámarkshraðanum 7 mg/kg/klst. er náð. Innrennslistengdum aukaverkunum er lýst í kafla 4.8.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Lífshættulegt ofnæmi (bráðafnæmisviðbrögð) fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1, þegar endurgjöf (rechallenge) tókst ekki (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi/bráðafnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum og lífshættulegum bráðafnæmisviðbrögðum þar með talið ofnæmislosti, hjá sjúklingum sem hafa verið með sjúkdóminn frá barnæsku og þeim með síðkominn sjúkdóm, meðan á innrennsli Myozyme stendur (sjá kafla 4.8). Þar sem möguleiki er á alvarlegum innrennslistengdum aukaverkunum ætti viðeigandi lækniástoð að vera til taks, þ.m.t. búnaður til endurlífgunar hjarta og lungna, þegar Myozyme er gefið. Ef alvarlegt ofnæmi eða bráðafnæmi kemur fram skal tafarlaust hætta innrennsli Myozyme og hefja viðeigandi lækni meðferð. Fylgja skal nógildandi meðferðarstöðlum hvað varðar neyðarmeðferð við bráðafnæmisviðbrögðum.

Innrennslistengdar aukaverkanir

Hjá u.þ.b. helmingi sjúklinga sem fengu meðferð með Myozyme í klínískum rannsóknum á sjúkdómnum frá barnæsku og 28% sjúklinga sem fengu meðferð með Myozyme í klínískri rannsókn á síðkomnum einkennum, komu fram innrennslistengdar aukaverkanir. Innrennslistengdar aukaverkanir eru skilgreindar sem allar aukaverkanir sem koma fram meðan á innrennsli stendur eða á fyrstu klukkustundum eftir að innrennsli lýkur. Sumar aukaverkanir voru alvarlegar (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með sjúkdóminn frá barnæsku sem fengu meðferð með stærri skammti (40 mg/kg) kom fram tilhneiging til meiri einkenna þegar innrennslistengdar aukaverkanir komu fram. Sjúklingar með sjúkdóminn frá barnæsku, sem mynda háa IgG-mótefnatítira, virðast vera í meiri hættu á að fá oftar innrennslistengdar aukaverkanir. Sjúklingar sem eru með bráðan sjúkdóm (t.d. lungnabólgu, blóðsýkingu) þegar þeir fá Myozyme innrennsli virðast í meiri hættu hvað varðar innrennslistengdar aukaverkanir. Íhuga skal vandlega klínískt ástand sjúklings áður en Myozyme er gefið. Fylgjast skal vel með sjúklingunum og tilkynna allar innrennslistengdar aukaverkanir, seinni aukaverkanir og hugsanleg ónæmisviðbrögð til markaðsleyfishafa.

Gæta skal varúðar þegar sjúklingum sem áður hafa fengið innrennslistengdar aukaverkanir (og sér í lagi bráðafnæmisviðbrögð) er gefið Myozyme á ný (sjá kafla 4.3 og 4.8). Ef áhrifin eru væg og tímabundin er ekki endilega nauðsynlegt að veita meðferð við þeim eða hætta innrennsli. Hægt hefur verið að hafa stjórn á flestum áhrifunum með því að draga úr innrennslishraða, hætta innrennsli tímabundið eða með formeðferð, yfirleitt með andhistamínunum til inntöku og/eða hitalækkandi lyfjum og/eða barksterum. Innrennslistengdar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á innrennsli Myozyme stendur, eða á fyrstu 2 klst eftir að því lýkur og hættan á þeim eykst með auknum innrennslishraða.

Sjúklingar með langt genginn Pompe-sjúkdóm geta verið með skerta hjarta- og öndunarstarfsemi sem getur sett þá í aukna hættu hvað varðar alvarlega fylgikvilla af völdum innrennslistengdra aukaverkana. Því ætti að hafa aukið eftirlit með þessum sjúklingum meðan á lyfjagjöf Myozyme stendur.

Ónæmingargeta

Hjá flestum sjúklingum í klínísku rannsóknunum mynduðust IgG mótefni gegn alglucosidasa alfa, yfirleitt innan 3 mánaða meðferðar. Því er búist við að mótefnasvörun komi fram hjá flestum sjúklingum sem fá meðferð með Myozyme. Sjúklingar sem hafa verið með sjúkdóminn frá barnæsku, sem fengu meðferð með stærri skammti (40 mg/kg) reyndust hafa meiri tilhneigingu til að mynda hærri IgG-mótefnatíttra. Ekki virðist vera fylgni milli þess tíma þegar innrennslistengdar aukaverkanir koma fram og því hvenær IgG-mótefni myndast. Takmarkaður hluti af IgG jákvæðu sjúklingunum sem lagt var mat á mældist jákvæður í *in vitro* prófi hvað varðar hamlandi verkun. Vegna þess hve sjaldgæft þetta ástand er og vegna þess hve lítil reynsla er fyrir hendi, er enn ekki þekkt að fullu hvaða áhrif IgG mótefnamyndun hefur á öryggi og verkun lyfsins. Líkur á lélegri útkomu og að háir og varanlegir IgG-mótefnatíttrar myndist virðist vera meiri meðal CRIM neikvæðra sjúklinga (Cross Reactive Immunologic Material; sjúklingar sem engin innræn GAA prótín fundust hjá með Western blot greiningu) heldur en meðal CRIM-jákvæðra sjúklinga (þar sem innræn GAA prótín fundust með Western blot greiningu). Samt sem áður hafa háir og varanlegir IgG-mótefnatíttrar einnig greinst í sumum CRIM-jákvæðum sjúklingum. Lélegur klínískur árangur og þróun hárra og varanlegra IgG-mótefnatíttra er talið orsakast af mörgum þáttum. Fylgjast skal reglulega með IgG-mótefnatíttrum.

Hjá sjúklingum sem sýna ofnæmisviðbrögð má einnig mæla gildi IgE mótefna við alglucosidasa alfa og annarra bráðafnæmisvaka. Aukin hætta virðist vera á að sjúklingar sem mynda IgE-mótefni við alglucosidasa alfa fái innrennslistengdar aukaverkanir þegar Myozyme er gefið aftur (sjá kafla 4.8). Því skal hafa nánara eftirlit með þessum sjúklingum á meðan Myozyme er gefið. Endurgjöf á Myozyme tókst hjá nokkrum IgE-jákvæðum sjúklingum með hægara innrennsli og minni upphafsskömmum og þeir hafa áfram fengið Myozyme undir nánu klínísku eftirliti.

Mótefna-miðluð viðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum viðbrögðum í húð, hugsanlega mótefna-miðluðum, við notkun alglucosidasa alfa, þ.m.t. sár og drepár í húð (sjá kafla 4.8). Nýrungaheilkenni kom fram hjá nokkrum Pompe-sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með alglucosidasa alfa og höfðu háa IgG-mótefnatíttra (≥ 102.400) (sjá kafla 4.8). Vefjasýni úr nýrum sýndu fram á útfellingu ónæmisflétta hjá þessum sjúklingum. Bati varð hjá sjúklingum þar sem hlé var gert á meðferð. Því er mælt með reglulegum þvaggreiningum hjá sjúklingum með háa IgG-mótefnatíttra.

Fylgjast skal með sjúklingum vegna einkenna altækra mótefna-miðlaðra (immune mediated) viðbragða í húð og öðrum líffærum á meðan töku alglucosidasa alfa stendur. Komi fram mótefna-miðluð viðbrögð skal íhuga að hætta gjöf alglucosidasa alfa og hefja viðeigandi lækni meðferð. Íhuga skal áhættu og ávinning þess að gefa alglucosidasa alfa aftur eftir að mótefna-miðluð viðbrögð hafa komið fram. Sumir sjúklingar hafa fengið alglucosidasa alfa aftur með góðum árangri og haldið áfram að fá lyfið undir ströngu klínísku eftirliti.

Ónæmistemprun

Sjúklingar með Pompe-sjúkdóm eiga á hættu að fá öndunarfærasýkingar vegna framsækinna áhrifa sjúkdómsins á vöðva í öndunarfærum. Ónæmisbælandi lyf hafa verið gefin inn í tilraunaskyni hjá fámennum hópi sjúklinga til að reyna að draga úr eða koma í veg fyrir þróun mótefna gegn alglucosidasa alfa. Banvænar og lífshættulegar öndunarfærasýkingar komu fram hjá sumum þessara sjúklinga. Þess vegna getur meðferð sjúklinga með Pompe-sjúkdóminn með ónæmisbælandi lyfjum aukið enn frekar hættuna á alvarlegum öndunarfærasýkingum og mælt er með að gæta árvekni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Vegna þess að alglucosidasi alfa er raðbrigða prótein manna er ólíklegt að hann tengist milliverkunum við lyf, sem verða fyrir tilstilli sýtókróm P450.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun alglucosidasa alfa á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota Myozyme handa þunguðum konum nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Alglucosidasi alfa skilst hugsanlega út í brjóstamjólk. Vegna þess að engar upplýsingar eru fyrir hendi varðandi áhrif á nýbura sem fá alglucosidasa alfa með brjóstamjólk er ráðlagt að hætta brjóstgjöf þegar Myozyme er notað.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif alglucosidasa alfa á frjósemi. Forklínískar upplýsingar leiddu ekki í ljós neinar marktækar aukaverkanir (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þar sem tilkynnt hefur verið um sundl sem innrennslistengda aukaverkun, getur það haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla á innrennslisdeginum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Pompe-sjúkdómur sem fram kom í barnæsku

Í klínískum rannsóknum fengu 39 sjúklingar, sem höfðu verið með sjúkdóminn frá barnæsku, meðferð með Myozyme í meira en þrjú ár (168 vikur, 121 vikur að meðaltali; sjá kafla 5.1). Aukaverkanirnar sem greint var frá hjá a.m.k. 2 sjúklingum eru tilgreindar í töflu 1, flokkaðar eftir líffærakerfum. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar eða í meðallagi og þær komu nánast allar fram meðan á innrennsli stóð eða innan 2 klst. eftir að því lauk (innrennslistengdar aukaverkanir). Alvarlegar innrennslistengdar aukaverkanir sem hafa greinst eru ofsakláði, hrygluhljóð, hraðtaktur, minnkuð súrefnismettun, berkjukrampar, hraðöndun, bjúgur umhverfis augu og háþrýstingur.

Síðkominn Pompe-sjúkdómur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 78 vikur fengu 90 sjúklingar með síðkominn Pompe-sjúkdóm, á aldrinum 10 til 70 ára, Myozyme eða lyfleysu af handahófi í hlutfallinu 2:1 (sjá kafla 5.1). Í heild var fjöldi sjúklinga sem fengu aukaverkanir og alvarlegar aukaverkanir sambærilegur á milli hópanna tveggja. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram voru innrennslistengdar aukaverkanir. Örlítið fleiri fengu innrennslistengdar aukaverkanir í Myozyme-hópnum (28%) en í lyfleysuhópnum (23%). Meirihluti þessara aukaverkana voru ekki alvarlegar, vægar eða í miðlungi alvarlegar og gengu sjálfkrafa til baka. Aukaverkanir sem greint var frá hjá a.m.k. 2 sjúklingum eru taldar upp í töflu 1. Alvarlegar aukaverkanir sem greint var frá hjá 4 sjúklingum sem fengu Myozyme voru eftirfarandi: ofsabjúgur, óþægindi fyrir brjósti, herpingur í hálsi, brjóstverkur (ekki í tengslum við hjarta) og ofansleglahraðtaktur. Aukaverkanir hjá 2 þessara sjúklinga voru ofnæmisviðbrögð vegna IgE.

Tafla sem sýnir aukaverkanir

Tafla 1: Aukaverkanir (sem greint var frá hjá a.m.k. 2 sjúklingum) og aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu, í tilvikum þar sem gefin var undanþága fyrir notkun lyfsins áður en lyfið var samþykkt (expanded access program) og í klínískum rannsóknum sem ekki voru samanburðarrannsóknir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá

fyrirliggjandi gögnum). Vegna þess hve fáir sjúklingar voru rannsakaðir, eru aukaverkanir sem greint var frá hjá 2 sjúklingum flokkaðar sem algengar. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir (Æskilegt stig hugtaks)		Viðbótaraukaverkanir ⁴
		Pompe-sjúkdómur sem fram kom í barnæsku ¹	Síðkominn Pompe-sjúkdómur ²	Pompe-sjúkdómur sem fram kom í barnæsku og síðkominn Pompe-sjúkdómur
Ónæmiskerfi	algengar		Ofnæmi	
Geðræn vandamál	algengar	Æsingur		
	tíðni ekki þekkt			Æsingur Óróleiki
Taugakerfi	algengar	Skjálfti	Sundl Tilfinningarglöp Höfuðverkur ³	
	tíðni ekki þekkt			Skjálfti Höfuðverkur
Augu	tíðni ekki þekkt			Tárubólga
Hjarta	mjög algengar	Hraðtaktur		
	algengar	Blámi		
	tíðni ekki þekkt			Hjartastopp Hægtaktur Hraðtaktur Blámi
Æðar	mjög algengar	Roði í andliti		
	algengar	Háþrýstingur Fölvi	Roði í andliti	
	tíðni ekki þekkt			Háþrýstingur Lágþrýstingur Æðasamdráttur Fölvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	mjög algengar	Hraðöndun Hósti		
	algengar		Herpingur í hálsi	
	tíðni ekki þekkt			Öndunarstopp Öndunarstöðvun Andnauð Berkjukrampi Öngljjóð Kokbjúgur Mæði Hraðöndun Herpingur í hálsi Sog (stridor) Hósti
Meltingarfæri	mjög algengar	Uppköst		

	algengar	Klígja Ógleði	Niðurgangur Uppköst Ógleði ³	
	tíðni ekki þekkt			Kviðverkir Klígja
Húð og undirhúð	mjög algengar	Ofsakláði Útbrot		
	algengar	Roði í húð Dröfnuörðuútbrot Dröfnuútbrot Ördúútbrot Kláði	Ofsakláði Ördúútbrot Kláði Ofsviti	
	tíðni ekki þekkt			Bjúgur umhverfis augu Marmarahúð (livedo reticularis) Aukin táraseyting Útbrot Roði í húð Ofsviti
Stoðkerfi og stoðvefur	algengar		Vöðvakrampar Vöðvakippir Vöðvaþrautir	
	tíðni ekki þekkt			Liðverkir
Nýru og þvaghæri	tíðni ekki þekkt			Nýrungaheilkenni Prótein í þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	mjög algengar	Sótthiti		
	algengar	Pírringur Kuldahrollur	Sótthiti Óþægindi fyrir brjósti Bjúgur á útlimum Staðbundin bólga Þreyta ³ Hitatilfinning	
	tíðni ekki þekkt			Verkur fyrir brjósti Andlitsbjúgur Hitatilfinning Sótthiti Kuldahrollur Óþægindi fyrir brjósti Pírringur Kuldatilfinning í útlimum Verkur á innrennslisstað Viðbrögð á innrennslisstað Þroti á innrennslisstað Herslismyndun á innrennslisstað Utanæðaleki (extravasation) á innrennslisstað
Rannsóknani ðurstöður	mjög algengar	Minnkuð súrefnismettun		

	algengar	Hraðari hjartsláttur Hækkun blóðþrýstings Hækkun líkamshita	Hækkun blóðþrýstings	
	tíðni ekki þekkt			Minnkuð súrefnismettun Hraðari hjartsláttur

¹ Aukaverkanir sem greint var frá hjá 39 sjúklingum með sjúkdóminn frá barnæsku í 2 klínískum rannsóknum.

² Aukaverkanir sem greint var frá hjá 60 sjúklingum með síðkominn sjúkdóm í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu.

³ Oftar var greint frá aukaverkunum í lyfleysuhópnum en í Myozyme-hópnum hjá sjúklingum með síðkominn sjúkdóm.

⁴ Viðbótaraukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu, í tilvikum þar sem gefin var undanþága fyrir notkun lyfsins áður en lyfið var samþykkt (expanded access program) og í klínískum rannsóknum sem ekki voru samanburðarrannsóknir.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lítill hluti sjúklinga (<1%) í klínískum rannsóknum og í markaðsumhverfi fengu bráðaofnæmi og/eða hjartastopp meðan á innrennsli Myozyme stóð sem leiddi til gjörgæslu. Aukaverkanirnar komu venjulega fram stuttu eftir að innrennsli var hafið. Sjúklingar fengu margs konar einkenni sem einkum komu fram í öndunarfærum, hjarta- og æðakerfi eða lýstu sér í bjúgseinkennum og/eða húðeinkennum (sjá kafla 4.4).

Hjá sumum sjúklingum á meðferð með alglucosidasa alfa hafa komið fram endurtekin viðbrögð eftir innrennsli, sem yfirleitt vörðu í nokkra daga, sem samanstóðu af flensulíkum einkennum eða safni einkenna eins og sótthita, hrolli, vöðvaþrautum, liðverkjum, verkjum eða þreytu. Meirihluti sjúklinga fékk með góðum árangri aftur alglucosidasa alfa og/eða formedferð með bólgueyðandi lyfjum og/eða barksterum og hefur haldið áfram á meðferð undir ströngu klínísku eftirliti.

Sjúklingar með í meðallagi alvarlegar til alvarlegar eða endurteknar innrennslistengdar aukaverkanir voru metnir með tilliti til sértækra alglucosidasa alfa IgE mótefna. Sumir sjúklingar reyndust jákvæðir, þar með talið nokkrir sjúklingar sem höfðu fengið bráðaofnæmi.

Greint hefur verið frá nýrungaheilkenni auk alvarlegra viðbragða í húð, hugsanlega mótefna-miðluðum, við notkun alglucosidasa alfa, þ.m.t. sár og drepsár í húð (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af ofskömmun alglucosidasa alfa. Í klínískum rannsóknum voru notaðir skammtar allt að 40 mg/kg líkamsþyngdar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, hvatar (ensím).

ATC flokkur: A16AB07.

Pompe-sjúkdómur

Pompe-sjúkdómur er sjaldgæfur, stigvaxandi og banvænn efnaskiptavöðvakvilli sem talið er að komi fyrir í heiminum í tíðninni 1 af hverjum 40.000 fæðingum. Önnur nöfn yfir Pompe-sjúkdóm eru

glýkógengeymdargalli af gerð II (glycogen storage disease type II [GSD-II]), sýrumaltasaskortur (acid maltase deficiency [AMD]) og glýkógenkvilli af gerð II (glycogenosis type II). Pompe-sjúkdómur telst til leysikornasjúkdóma (lysosomal storage disorders) því hann stafar af skorti á náttúrulegum hydrolasa í leysikornum, sýru α -glucosidasa (GAA), sem umbreytir glýkógeni í leysikornum í glúkósa. Skortur á þessu ensími leiðir til uppsöfnunar glýkógens í ýmsum vefjum, sérstaklega í hjarta-, öndunarfæra- og beinagrindarvöðvum sem leiðir til ofvaxtarhjärtavöðvakvilla og stigvaxandi vöðvamáttleysis, þ.m.t. skertrar öndunarstarfsemi.

Klínísk einkenni Pompe-sjúkdóms koma fram í ýmsum myndum sem geta verið allt frá hraðversnandi sjúkdómi sem kemur fram í barnæsku (einkenni Pompe-sjúkdóms koma yfirleitt fram á fyrsta aldursári og gert er ráð fyrir að barnið verði skammlíft) til hæggengari, síðframkomins sjúkdóms.

Pompe-sjúkdómur sem kemur fram í barnæsku einkennist af umfangsmiklum útfellingum glýkógens í hjarta og beinagrindarvöðvum sem leiða ávallt til hraðvaxandi hjartavöðvakvilla, útbreidds vöðvamáttleysis og slekju. Hreyfiproski stöðvast yfirleitt algerlega, eða ef áfangar í hreyfiproska nást tapast þeir síðar. Sjúklingurinn deyr venjulega vegna starfsbilunar í hjarta og/eða öndunarfærum áður en hann verður ársgamall.

Í aftursýnni rannsókn á náttúrulegri sögu sjúklinga sem fengu Pompe-sjúkdóm í barnæsku (n=168) var miðgildi aldurs þegar einkenni hófust 2,0 mánuðir og miðgildisaldur dauða var 9,0 mánuðir. Kaplan-Meier lifunarhlutfall við 12, 24 og 36 mánaða aldur var 26%, 9% og 7% tilgreint í sömu röð.

Lýst hefur verið ódæmigerðum Pompe-sjúkdómi frá barnæsku sem ágerist hægar og einkennist af því að hjartavöðvakvilli er ekki eins alvarlegur og lifun því lengri.

Síðframkominn Pompe-sjúkdómur kemur fram hjá ungbörnum, börnum, unglíngum eða jafnvel fullorðnum og ágerist mun hægar en sjúkdómurinn sem hefst í barnæsku. Venjulega er nægilega mikil GAA virkni eftir til að koma í veg fyrir hjartavöðvakvilla, en hins vegar hefur verið greint frá því að sjúkdómurinn nái að einhverju leyti til hjartans hjá u.þ.b. 4% sjúklinga með síðframkominn Pompe-sjúkdóm.

Sjúklingar með síðframkominn Pompe-sjúkdóm fá venjulega vaxandi vöðvakvilla, einkum í nærlægum vöðvum við mjaðma- og axlagraund, og sjúkdómurinn nær mismikið til öndunarfæra en ágerist að lokum í mjög alvarlega fötlun og/eða þörf á öndunarhjálp. Mjög misjafnt er og óútreiknanlegt hve hratt sjúkdómurinn versnar. Hjá sumum sjúklingum verður hröð versnun á starfsgetu beinagrindar- og öndunarvöðva sem leiðir til rúmlegu sjúklinganna og öndunarbilunar. Hjá öðrum versnar sjúkdómurinn hægar og hjá enn öðrum er misræmi í framgangi sjúkdómsins hvað varðar beinagrindar- og öndunarvöðva.

Verkunarháttur

Talið er að Myozyme endurveki GAA virkni í leysikornum sem stöðvar versnun eða endurheimtir starfsemi hjarta- og beinagrindarvöðva (þar á meðal öndunarvöðva). Vegna blóð/heila-þröskuldar og stærðar ensímsins er ósennilegt að alglucosidasi alfa berist til miðtaugakerfisins.

Verkun og öryggi

Pompe-sjúkdómur frá barnæsku, klínískar rannsóknir á sjúklingum sem eru 6 mánaða og yngri
Öryggi og verkun Myozyme var metið í slembaðri, opinni, klínískri grunnrannsókn með sögulegum samanburði (historically controlled) sem í tóku þátt 18 sjúklingar með sjúkdóminn frá barnæsku sem ekki fengu öndunarhjálp og voru 6 mánaða eða yngri þegar meðferð hófst. Sögulegi samanburðarhópurinn sem ekki hafði fengið meðferð var valinn þannig að hann líktist þeim sem tóku þátt í grunnrannsókninni og var valinn á grundvelli aftursýnnar rannsóknar á náttúrulegri sögu (n=42) sjúklinga sem höfðu fengið Pompe-sjúkdóm í barnæsku. Sjúklingunum var slembiraðað þannig að þeir fengu annaðhvort 20 mg/kg eða 40 mg/kg einu sinni á tveggja vikna fresti í 52 vikur. Eftir að minnsta kosti

52 vikur voru 16 af þessum 18 sjúklingum skráðir í viðbótarrannsókn til að fá áframhaldandi meðferð með sama skammt í allt að þrjú ár (150 vikur).

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem voru á lífi án ífarandi öndunarhjálp. Hins vegar hafði lifun án ífarandi öndunarhjálp ekki verið skráð hjá ómeðhöndlaða sögulega samanburðarþýðinu og samanburður á þeim endapunkti því ekki mögulegur. Eftir 52 vikna meðferð voru allir 18 sjúklingarnir sem meðhöndlaðir voru með Myozyme á lífi og 15 þessara 18 sjúklinga voru lifandi og lausir við ífarandi öndunarhjálp en einungis 1 af sjúklingunum 42 í ómeðhöndlaða sögulega samanburðarþýðinu var lifandi við 18 mánaða aldur. Tveir sjúklingar létust og voru ekki hluti af viðbótarrannsókninni. Eftir 104 vikna meðferð voru allir 16 sjúklingarnir sem skráðir voru í viðbótarrannsóknina á lífi og 10 af þessum 16 sjúklingum voru lausir við ífarandi öndunarhjálp. Í lok rannsóknarinnar (þar sem lengd meðferðar fyrir einstaka sjúklinga var frá 60 til 150 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 119 vikur) voru 14 af 16 sjúklingum á lífi og 9 af 16 sjúklingum voru á lífi og lausir við ífarandi öndunarhjálp. Einn sjúklingur til viðbótar lést eftir rannsóknina og annar eftir að hafa hætt þátttöku í rannsókninni.

Samanburður á lifunarkúrfum frá því sjúkdómurinn greindist samanborið við ómeðhöndlaða sögulega samanburðarþýðið var gerður með hjálp Cox aðhvarfsgreiningar á hlutfallslegri áhættu. Lifun sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Myozyme reyndist vera lengri í samanburði við lifun hjá ómeðhöndluðum sögulegum samanburðarhópi. (sjá töflu 2).

Tafla 2: Niðurstöður endapunkta um lifun með notkun Cox aðhvarfslíkans.

Sjúklingar sem fengu meðferð	Sögulegur samanburðarhópur til viðmiðunar	Endapunktur	Áhættuhlutfall meðferðarvirgni	95% öryggisbil	p-gildi
N=18	N=42	Lifun	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001
Ath.: Niðurstöðurnar eru úr Cox aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegri áhættu þar sem tekið er tillit til meðferðar sem skýribreytu sem hefur áhrif á tíma og einnig til aldurs þegar sjúkdómurinn greinist og aldurs þegar einkenni byrja að koma fram. Einstaklingarnir voru 6 mánaða eða yngri þegar meðferð hófst. Einstaklingar í ómeðhöndlaða sögulega samanburðarþýðinu voru fæddir 1993 eða síðar.					

Vísbendingar úr hjartaómun gáfu til kynna bata hvað varðar hjartavöðvakvilla, metið sem minnkaður massi vinstri slegils. Eftir 52 vikur meðferðar hafði dregið úr massa vinstri slegils frá fyrsta mati til þess síðasta hjá öllum 14 sjúklingunum miðað við fánleg gögn, og var innan eðlilegra marka hjá 3 af 14 sjúklingum. Eftir fyrsta ár (64 til allt að 130 vikur) meðhöndlunar minnkaði massi vinstra slegils enn frekar hjá 8 sjúklingum. Eftir 104 vikur meðhöndlunar var mat á massa vinstra slegils fánlegt fyrir 8 sjúklinga og minnkaði massinn hjá 5 þeirra að eðlilegum mörkum.

Sjö af 18 sjúklingum öðluðust aukna hreyfigetu miðað við upphafsgildi metið sem hreyfigetu-aldursjafngildisskor samkvæmt Alberta Infant Motor skalanum (AIMS) og gátu gengið af sjálfsdáðum miðað við síðasta fánlega mat rannsóknarinnar (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 52 að 130 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 94 vikur). Fjórir sjúklingar til viðbótar öðluðust aukna hreyfigetu á meðan rannsókninni stóð og gátu setið af sjálfsdáðum þegar síðasta mat rannsóknarinnar fór fram (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 78 til 130 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 110 vikur), þó þeir gætu ekki notað fætur. Þeir 7 sjúklingar sem eftir voru öðluðust ekki klínískt séð aukna hreyfigetu eða voru ófærir um að viðhalda aukinni hreyfigetu og höfðu mjög takmarkaða hreyfigetu við síðasta mat á rannsókninni (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 52 til 142 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 103 vikur).

Eftir 52 vikur meðhöndlunar höfðu 14 af 18 sjúklingum (77,8%) viðhaldið eða bætt „þyngd miðað við aldur“ hundraðshlutamörk (ofar en 3. hundraðshlutamarki), 14 af 15 sjúklingum (93,3%) mældust ofan við 3. hundraðshlutamark miðað við lengd og 12 af 15 sjúklingum (80,0%) mældust ofan við 3. hundraðshlutamark miðað við höfuðummál. Á öðru ári meðhöndlunar, höfðu 15 af 17 sjúklingum

aukið enn frekar „þyngd miðað við aldur“ hundraðshlutamörk (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 78 til 142 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 111 vikur), 10 af 16 sjúklingum höfðu bætt enn frekar „lengd miðað við aldur“ hundraðshlutamörk (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 90 til 130 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 113 vikur) og 11 af 15 sjúklingum aukið enn frekar „höfuðummál miðað við aldur“ hundraðshlutamörk (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 90 til 130 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 110 vikur). Eftir 104 vikur meðhöndlunar, höfðu allir 13 sjúklingarnir sem gögn voru til um, haldið við eða bætt „þyngd miðað við aldur“ hundraðshlutamörk (ofar en 3. hundraðshlutamark), allir 12 sjúklingarnir sem gögn voru til um, voru ofan við 3. hundraðshlutamark miðað við lengd og allir 12 sjúklingarnir sem gögn voru til um, voru ofan við 3. hundraðshlutamark miðað við höfuðummál.

Greiningar á verkun leiddu ekki í ljós marktækan mun milli skammtahópanna tveggja hvað varðar lifun, lifun án ífarandi öndunarhjálp, lifun án hvers konar öndunarhjálp, minnkun á massa vinstri slegils, aukningu á vaxtargildum og áfangaskref í hreyfiproska. Á grundvelli þessara niðurstaðna er mælt með að nota 20 mg/kg skammtinn aðra hverja viku.

Pompe-sjúkdómur frá barnæsku, klínísk rannsókn á sjúklingum sem eru 6 mánaða til 3,5 ára

Í annarri opinni klínískri rannsókn var einnig lagt mat á öryggi og verkun Myozyme hjá 21 sjúklingi sem flestir voru með ódæmigerðan Pompe-sjúkdóm frá barnæsku og voru 6 mánaða til 3,5 ára þegar meðferð hófst. Sjúklingarnir fengu Myozyme 20 mg/kg einu sinni á tveggja vikna fresti í 52 vikur nema 8 sjúklingar sem fengu 40 mg/kg eftir að minnsta kosti 26 vikna meðferð. Eftir 52 vikur héldu allir sjúklingarnar áfram meðferð í heild í meira en 3 ár (168 vikur, þar sem miðgildið var 121 vikur).

Aðalendapunktur frumrannsóknarinnar var hlutfall sjúklinga sem voru á lífi. Eftir 52 vikur meðhöndlunar, voru 16 af 21 sjúklingi (76,2%) sem voru meðhöndlaðir með Myozyme á lífi. Eftir 104 vikur meðhöndlunar, voru 14 af 21 sjúklingum (66,7%) á lífi og 1 sjúklingur var á lífi en hafði hætt þátttöku í rannsókninni. Þessi hlutföll héldust allt til enda rannsóknarinnar (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 1 til 168 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 109 vikur). Í ómeðhöndlaða sögulega rannsóknarþýðinu voru 5 af 47 sjúklingum (10,6%), sem gögn voru fáanleg fyrir, á lífi við 30 mánaða aldur (2,5 ára).

Lifun sjúklinga sem fengu meðferð var borin saman við lifun svipaðs sögulegs þýðis sjúklinga sem ekki höfðu fengið meðferð, með Cox aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegri áhættu (sjá töflu 3).

Tafla 3: Niðurstöður endapunkta um lifun samkvæmt Cox aðhvarfslíkans

Sjúklingar sem fengu meðferð	Sögulegur samanburðarhópur til viðmiðunar	Endapunktur	Áhættuhlutfall meðferðarvirkni	95% öryggisbil	p-gildi
N=21	N=48	Lifun	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
Ath.: Niðurstöðurnar eru úr Cox aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegri áhættu þar sem tekið er tillit til meðferðar sem skýribreytu sem hefur áhrif á tíma og einnig til aldurs þegar sjúkdómurinn greinist og aldurs þegar einkenni byrja að koma fram. Einstaklingarnir voru 6 mánaða til 3,5 ára þegar meðferð hófst. Einstaklingar í ómeðhöndlaða sögulega samanburðarþýðinu voru fæddir 1995 eða síðar.					

Viðbótarupplýsingar um verkun sýndu að af þeim 16 sjúklingum sem voru án ífarandi öndunarhjálp í upphafi voru 7 enn án ífarandi öndunarhjálp eftir 104 vikna meðferð. Hinir 9 sjúklingarnir sem eftir voru, annaðhvort létust (5 sjúklingar) eða urðu háðir ífarandi öndunarhjálp (4 sjúklingar). Allir 5 sjúklingarnir sem fengu ífarandi öndunarhjálp í upphafi þurftu öndunarhjálp allan tímann sem rannsóknin varði (4 sjúklingar lifðu lengur en viku 104 og einn sjúklingur lést).

Eftir 52 vikur meðhöndlunar minnkaði massi vinstri slegils miðað við grunnildi hjá öllum 12 sjúklingunum þar sem gögn voru fáanleg og var hann innan eðlilegra marka hjá 6 af 12 sjúklingum. Eftir fyrsta ár (58 til 168 vikur) meðhöndlunar minnkaði massi vinstri slegils enn frekar hjá 9 af

12 sjúklingum þar sem gögn voru fánleg. Eftir 104 vikur meðhöndlunar var mat á massa vinstri slegils fánlegt fyrir 10 sjúklinga og lækkaði hann í hjá 9 sjúklingum að eðlilegum mörkum.

Eftir 52 vikur meðhöndlunar, öðluðust 3 af 8 sjúklingum sem til voru gögn um, aukna hreyfigetu frá upphafsgildi, bæði mælt beint og aldurstengt frá upphafi rannsóknar samkvæmt Alberta Infant Motor skalanum (AIMS). Sex af 11 sjúklingum miðað við fánleg gögn, öðluðust aukna hreyfigetu eftir viku 52 (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 58 til 168 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 121 vikur), þ.m.t. 3 sjúklingar sem höfðu fótavist og 3 sjúklingar höfðu aðeins starfræna getu til að setjast í síðustu rannsóknarheimsókn. Hinir 5 sjúklingarnir sýndu engar verulegar breytingar á hreyfigetu eftir viku 52 (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 104 til 168 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 140 vikur), þ.m.t. 4 sjúklingar með enga verulega hreyfigetu í neinni af þeim stöðum sem metnar voru og 1 sjúklingur aðeins með starfræna getu til að setjast í síðustu rannsóknarheimsókn.

Hjá langflestum sjúklingum sem fengu Pompe-sjúkdóm í barnæsku og fá meðferð með Myozyme kemur fram bati hvað varðar hjartastarfsemi og betra jafnvægi eða aukning á vaxtargildum. Hins vegar hefur hreyfi- og öndunarsvörun við meðferðinni verið mismunandi. Sjúklingar með Pompe-sjúkdóm frá barnæsku sem öðluðust aukna hreyfigetu höfðu í upphafi meiri hreyfigetu og minna glýkógen í ferhöfðavöðvum (quadriceps). Eftirtektarvert er að hjá herra hlutfalli sjúklinga sem fá meiri hreyfigetu kemur fram betra jafnvægi eða aukning á vaxtarþáttum (líkamsþyngd), en hjá miklum meirihluta sjúklinga, óháð árangri hvað varðar hreyfigetu og óháð upphafsgildum, kemur fram bati hvað varðar hjartavöðvakvilla, metinn sem breytingar á Z-skor massa vinstri slegils.

Upplýsingarnar í heild benda til þess að höfuðmáli kunni að skipta að greina sjúkdóminn snemma og hefja meðferð á fyrstu stigum hans til þess að útkoman verði sem best hjá þessum sjúklingum með sjúkdóminn frá barnæsku.

Síðkominn Pompe-sjúkdómur, klínísk lykilrannsókn

Öryggi og verkun Myozyme var rannsakað í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 90 sjúklingum með síðkominn Pompe-sjúkdóm sem voru á aldrinum 10 til 70 ára við upphaf meðferðar og höfðu ekki fengið ensímuppþótarméðferð. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og fengu 20 mg/kg af Myozyme (n=60) eða lyfleysu (n=30) einu sinni á tveggja vikna fresti í 78 vikur (18 mánuði).

Samsetti meginmælikvarðinn við mat verkunar var sú vegalengd (í metrum) sem gengin var á 6 mínútum (6 mínútna göngupróf, 6MWT) og FVC (heildarfráblástur) % metið í sitjandi stöðu. Eftir 78 vikur sýndu sjúklingar sem fengu Myozyme framfarir í genginni vegalengd, mælt með 6MWT og stöðuga lungnastarfsemi, mælt með FVC % metið í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Gengin vegalengd á 6 mínútum jókst að miðgildi um 15,0 metra hjá sjúklingum sem fengu Myozyme og minnkaði að miðgildi um 7,5 metra hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, sem bendir til tölfræðilegrar marktækrar verkunar Myozyme meðferðar í samanburði við meðferð með lyfleysu (p=0,0283). Áætluð % FVC breyttist að miðgildi um 0,0 hjá sjúklingum sem fengu Myozyme og minnkaði að miðgildi um 3% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, sem bendir til tölfræðilegra marktækra meðferðaráhrifa (p=0,0026). Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4: Breytingar frá upphafi meðferðar: Niðurstöður fyrir verkun úr samanburðarrannsókn með lyfleysu

		Myozyme (N = 60)	Lyfleysa (N = 30)
6-mínútna göngupróf (í metrum)			
Upphaflegt gildi fyrir meðferð	Meðaltal ± staðalfrávik Miðgildi	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78. vika/síðasta athugun	Meðaltal ± staðalfrávik Miðgildi	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Breyting frá því í upphafi meðferðar til 78. viku/síðasta athugun*	Meðaltal ± staðalfrávik Miðgildi	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Wilcoxon-Mann-Whitney próf	p-gildi	0,0283	
Heildarfráblástur (FVC) (Hlutfall miðað við áætlað eðlilegt gildi)			
Upphaflegt gildi fyrir meðferð	Meðaltal ± staðalfrávik Miðgildi	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
78. vika/síðasta athugun	Meðaltal ± staðalfrávik Miðgildi	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Breyting frá því í upphafi meðferðar til 78. viku/síðasta athugun*	Meðaltal ± staðalfrávik Miðgildi	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Wilcoxon-Mann-Whitney próf	p-gildi	0,0026	
*Engin gögn voru fyrirliggjandi um einn sjúklinginn í byrjun meðferðar og var hann útilokaður úr greiningu á niðurstöðunum.			

Síðkominn Pompe-sjúkdómur; aðrar klínískar rannsóknir og greiningar

Þrjár óháðar, opnar, einarma rannsóknir með Myozyme gerðar fyrir tilstuðlan rannsakanda:

- Ein rannsókn á Ítalíu með 74 sjúklingum með síðkominn sjúkdóm með allt að 48 mánaða eftirfylgni.
- Ein rannsókn í Þýskalandi með 38 sjúklingum með síðkominn sjúkdóm með 36 mánaða eftirfylgni.
- Ein rannsókn í Hollandi með 69 sjúklingum með síðkominn sjúkdóm þar sem miðgildi eftirfylgni var 23 mánuðir.

Þessar þrjár rannsóknir með Myozyme (með eftirfylgni í a.m.k. 3 ár í tveimur rannsóknum og með miðgildi eftirfylgni 23 mánuði í þriðju rannsókninni) benda til jafnvægis varðandi hreyfigetu eða bættrar hreyfigetu og jafnvægis á lungnastarfsemi.

Í rannsókninni í Hollandi hér að ofan með 69 sjúklingum með síðkominn sjúkdóm sýndi Myozyme fram á bættan vöðvastyrk. Þó kom bættur vöðvastyrkur aðeins fram hjá sjúklingum sem voru ekki í hjólastól og hjá þeim sem voru ekki með mjög afgerandi vöðvamáttleysi.

Í tveimur viðbótar opnum klínískum rannsóknum með Myozyme með 24 mánaða eftirfylgni kom mismunandi svörun varðandi hreyfigetu og öndunarstarfsemi fram hjá 10 sjúklingum með verulegan, síðkominn Pompe-sjúkdóm (meðalalvarlega til alvarlega skerta hreyfigetu og öndunarstuðning), aðallega sem lítilsháttar bati (AGLU03105, AGLU04107).

Í opinni klínískri rannsókn var lagt mat á öryggi og verkun Myozyme hjá 5 sjúklingum sem fengið höfðu síðkominn Pompe-sjúkdóm og voru 5 til 15 ára þegar meðferð (AGLU02804) hófst.

Sjúklingarnir fengu Myozyme 20 mg/kg einu sinni á tveggja vikna fresti í 26 vikur. Allir sjúklingarnir höfðu fótavist og aðeins einn sjúklinganna þurfti einhverja öndunarhjálp (1 sjúklingur þurfti öndunarhjálp sem ekki var ífarandi, á nóttunni). Af þeim 3 sjúklingum sem voru með umtalsverða lungnakvilla þegar þeir voru metnir til þátttöku í rannsókninni/í upphafi rannsóknar („percentage predicted“ heildarfráblástur (forced vital capacity) í sitjandi stellingu var á bilinu 58-67%) sýndu tveir fram á klínískt marktæka framför í heildarfráblæstri (+11,5% og +16,0%) í sitjandi stellingu í viku 26. Mat á hreyfigetu gaf ólíkar niðurstöður.

Tíu sjúklingar á aldrinum 9-54 ára með langt genginn, síðframkominn Pompe-sjúkdóm (þ.e. 10/10 í hjólastól og 9/10 háðir öndunarvél) fengu meðferð í útvíkkuðum rannsóknum þar sem notuð voru 20-40 mg/kg af alglucosidasa alfa einu sinni á tveggja vikna fresti í mismunandi langan tíma, frá 6 mánuðum til 2,5 ára. Lungnabati sem sást hjá sjúklingum var m.a. klínískt marktæk 35% aukning á heildarfráblæstri (FVC) hjá einum sjúklingi og marktæk fækkun klukkustunda með öndunarhjálp hjá 2 sjúklingum. Jákvæð áhrif meðferðar á hreyfigetu voru meðal annars endurheimt glataðrar hreyfifærni. Einungis einn sjúklingur gat hætt að nota hjólastól. Í þessum hópi sjúklinga hefur einnig sést mismunandi svörun hvað varðar hreyfigetu.

Pompe gagnagrunnurinn

Læknar og heilbrigðisstarfsfólk er hvatt til að skrá einstaklinga sem greinast með Pompe-sjúkdóm á www.PompeRegistry.com. Ópersónugreindar upplýsingar eru skráðar í gagnagrunnin. Tilgangurinn með „Pompe gagnagrunninum“ er að auka skilning á Pompe-sjúkdómi og að fylgjast með sjúklingum og svörun þeirra við ensimuppþótamedferð um langt skeið með það að leiðarljósi að bæta klínískan ávinning þessara sjúklinga.

5.2 Lyfjahlvörf

Pompe-sjúkdómur sem fram kom í barnæsku

Í grunnrannsókn sem í tóku þátt 18 sjúklingar voru lyfjahlvörf alglucosidasa alfa metin hjá 15 sjúklingum sem fengið höfðu Pompe-sjúkdóm í barnæsku (allir sjúklingarnir voru innan við 6 mánaða að aldri þegar meðferð hófst) og þeim var gefinn alglucosidasa alfa 20 mg/kg eða 40 mg/kg með innrennsli á u.þ.b. 4-6,5 klst., tilgreint í sömu röð.

Dreifing og brotthvarf

Eftir fyrsta og sjötta innrennsli Myozyme var hámarksþéttni í plasma (C_{max}) að meðaltali á bilinu 178,2 til 263,7 $\mu\text{g/ml}$ hjá hópnum sem fékk 20 mg/kg annars vegar og hópnum sem fékk 40 mg/kg hins vegar. Flatarmál undir plasmabéttni-tímaferlinum (AUC_{∞}) var að meðaltali á bilinu 977,5 til 1.872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ hjá bæði 20 mg/kg skammtahópnum og 40 mg/kg skammtahópnum. Úthreinsun úr plasma (CL) var að meðaltali 21,4 ml/klst./kg og dreifingarrúmálið (V_{ss}) við jafnvægi var að meðaltali 66,2 ml/kg hjá báðum skammtahópnum en óverulegur breytileiki var á milli einstaklinga, eða 15% hjá fyrri hópnum og 11% hjá þeim seinni. Helmingunartími brotthvarfs úr plasma ($t_{1/2}$) var 2,75 klst. hjá báðum skammtahópnum.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf voru skammtaháð og breyttust ekki með tímanum.

Lyfjahlvörf alglucosidasa alfa voru einnig metin í annarri rannsókn sem í tók þátt 21 sjúklingur sem hafði Pompe-sjúkdóm frá barnæsku (allir sjúklingarnir voru á aldrinum 6 mánaða til 3,5 árs þegar meðferð hófst) og þeim var gefið 20 mg/kg af alglucosidasa alfa. Hjá 12 sjúklingum sem upplýsingar fengust um var AUC_{∞} og C_{max} u.þ.b. það sama og fram hafði komið hjá 20 mg/kg skammtahópnum í grunnrannsókninni. Gildi $t_{1/2}$, sem var u.þ.b. 2-3 klst., var einnig svipað hjá þessum hópi sjúklinga.

Síðkominn Pompe-sjúkdómur

Lyfjahlvörf alglucosidasa alfa voru metin í rannsókn hjá 5 sjúklingum með síðkominn Pompe-sjúkdóm, voru 6-15 ára gamlir og fengu alglucosidasa alfa 20 mg/kg einu sinni á tveggja vikna fresti.

Enginn munur var á lyfjahvörfum alglucosidasa alfa hjá þessum ungu sjúklingum með síðkominn sjúkdóm í samanburði við sjúklinga er fengu sjúkdóminn barnæsku.

Lyfjahvörf alglucosidasa alfa voru rannsökuð í þýðisgreiningu á 32 sjúklingum á aldrinum 21 til 70 ára með síðkominn Pompe-sjúkdóm úr slembiröðuðu, tvíblindu samanburðarrannsókninni með lyfleysu. Sjúklingarnir höfðu fengið Myozyme 20 mg/kg einu sinni á tveggja vikna fresti. AUC og C_{max} var svipað í heimsóknum í viku 0, 12 og 52, sem bendir til þess að lyfjahvörf alglucosidasa alfa væru ekki tímaháð (Tafla 5).

Dreifing og brotthvarf

Tafla 5: Lyfjahvörf alglucosidasa alfa eftir einn skammt og eftir 12 og 52 meðferðarvikur

Mælibleyta	Vika 0	Vika 12	Vika 52
C_{max} (µg/ml)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC _∞ (µg•klst./ml)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (ml/klst./kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
Vss (ml/kg)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
Virkur helmingunartími (klst.)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

Ekkert benti til þess að IgG-mótefni við alglucosidasa alfa hefðu áhrif á lyfjahvörf. Hærri meðalúthreinsun, lægra meðaltal AUC og lægra meðaltal C_{max} kom fram hjá 5 sjúklingum sem reyndust jákvæðir fyrir hömlun á frumuupptöku ensíms. Engin augljós tenging var á milli hömlunar upptöku og samsetta lokamælikvarðans á virkni (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta. Engar marktækar aukaverkanir á þroska fósturvísis/fósturs komu fram í fósturvísis-/fósturrannsókn á músum og kaninum og engar marktækar aukaverkanir komu fram í rannsókn á frjósemi og fósturþroska snemma á fósturskeiði hjá músum. Í rannsókninni á þroska fósturvísis/fósturs hjá kaninum kom fram meðferðartengd aukin tíðni fósturláta og gota fyrir tímamann í kjölfar lyfjagjafar með Myozyme (10–40 mg/kg á dag) með samhliða gjöf diphenhýdrámins. Þessi áhrif mátti að hluta rekja til eitrunar hjá móður, þar sem fram kom að marktækt dró úr neyslu föðurs og þyngdaraukningu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)

Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat (E339)

Tvínatríumfosfatsjöhydrat (E339)

Pólýsorbit 80 (E433)

6.2 Ósamrýmanleiki

EKKI MÁ BLANDA ÞESSU LYFI SAMAN VIÐ ÖNNUR LYF, ÞVÍ RANNSÓKNIR Á SAMRÝMANLEIKA HAFA EKKI VERIÐ GERÐAR.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir þynningu er mælt með að nota lyfið þegar í stað. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2 til 8°C, varið ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 mg af þurrefni í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (silikonhúðað bítýl) og hettu (ál) með flettiloki (plast). Pakkningastærðir 1, 10 eða 25 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki má leysa Myozyme upp með neinu öðru en vatni fyrir stungulyf og það síðan þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, og gefið með innrennsli í bláæð. Blanda skal lyfið og þynna í samræmi við reglur um góða starfshætti, einkum þannig að smitgátar sé gætt.

Vegna þess að um próteinlyf er að ræða er hugsanlegt að agnir myndist í uppleystu lyfinu og í innrennslispokum. Því er mælt með að í innrennslislögninni sé 0,2 µm sía með lítilli bindisækni í prótein. Sýnt hefur verið fram á að notkun 0,2 µm síu í innrennslislögninni fjarlægir sýnilegar agnir og leiðir ekki til sýnilegs taps á próteinum eða virkni.

Ákvarða skal hversu mörg hettuglös þarf til blöndunar samkvæmt skammtastærð hvers sjúklings fyrir sig (mg/kg) og taka skal hettuglösin sem á að nota úr kæli til að láta þau ná herbergishita (u.þ.b. 30 mínútur). Hvert Myozyme hettuglas er einnota.

Beitið smitgátartækni

Blöndun

Leysið innihald hvers 50 mg hettuglass af Myozyme upp í 10,3 ml af vatni fyrir stungulyf. Bætið vatninu rólega í hettuglasið, dropa fyrir dropa, og látið það renna niður eftir innra byrði hettuglassins en ekki beint á frostþurrkaða efnið. Halla skal og snúa hverju hettuglasi varlega. Ekki hvolfi, hvirfla eða hrista hettuglasið. Eftir blöndun fást 10,5 ml af lausn sem inniheldur 5 mg/ml og er tær, litlaus til fölgul lausn sem hugsanlegt er að í séu agnir sem birtast sem þunnar hvítar rákir eða gegnsæjar trefjar. Skoða skal þegar í stað hvort blandan inniheldur agnir eða er mislit. Ef aðrar utanaðkomandi agnir en þær sem lýst er hér að ofan sjást við þá skoðun eða ef lausnin er mislit má ekki nota lyfið. Sýrustig lausnarinnar er u.þ.b. 6,2.

Eftir að lyfið hefur verið leyst upp er mælt með því að lausnin sé þynnt þegar í stað (sjá hér á eftir).

Þynning

Þegar lyfið hefur verið leyst upp sem lýst er hér að framan inniheldur lausnin í hettuglasinu 5 mg af alglucosidasa alfa í hverjum ml. Rúmmál lausnarinnar nægir til að með áreiðanlegum hætti er unnt að draga upp 10,0 ml (jafngildir 50 mg) úr hverju hettuglasi. Síðan skal þynna lausnina frekar á eftirfarandi hátt: Dragið lausnina varlega úr hverju hettuglasi þar til nægilegum skammti er náð fyrir

viðkomandi sjúkling. Ráðlagður lokastyrkur alglucosidasa í innrennslispokunum er á bilinu 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Fjarlægið loft úr innrennslispokanum. Einnig skal fjarlægja svo mikið af natríumklóríð 9 mg/ml(0,9%) stungulyfi, lausn, sem svarar til þess rúmmáls af lausn Myozyme sem bæta á í pokanna. Dælið Myozyme lausninni hægt og rólega beint í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfið, lausn. Hvolfið innrennslispokanum varlega eða nuddið hann varlega til að lausnin blandist. Ekki má hrista pokann eða hreyfa við honum á harkalegan hátt.

Fullbúna innrennslislausnina skal nota eins fljótt og mögulegt er eftir að hún er búin til.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/333/001-003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29/03/2006
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29/03/2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Genzyme Corp. 45, 51, 74, 76 og 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, BNA
Genzyme Flanders bvba, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ
NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Myozyme 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Alglucosidasi alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af alglucosidasa alfa

Eftir blöndun inniheldur lausnin 5 mg af alglucosidasa alfa/ml og eftir þynningu er styrkur á bilinu 0,5 mg til 4 mg/ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:
Mannítól (E421)
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat (E339)
Tvínatríumfosfatsjöhýdrat (E339)
Pólýsorbit 80 (E433)
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas
stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
10 hettuglös
stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
25 hettuglös
stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir þynningu er mælt með að nota lyfið þegar í stað. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2 til 8°C, varið ljósi.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal lyfjaleifum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/06/333/001/IS

EU/1/06/333/002/IS

EU/1/06/333/003/IS

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI FYRIR HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Myozyme 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Alglucosidasi alfa
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg

6. ANNAD

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Genzyme Europe B.V. - Holland

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Myozyme 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn Alglucosidasi alfa

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Myozyme og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Myozyme
3. Hvernig gefa á Myozyme
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Myozyme
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Myozyme og við hverju það er notað

Myozyme er notað til meðferðar handa fullorðnum, börnum og unglíngum á öllum aldri með staðfesta greiningu á Pompe-sjúkdómi.

Þeir sem eru með Pompe-sjúkdóm hafa of lítið af ensími sem kallast alfa-glucosidasi. Þetta ensím hjálpar líkamanum að stýra magni glýkógens (kolvetnistegund). Glýkógen er orkugjafi fyrir líkamann en þegar um Pompe-sjúkdóm er að ræða getur magn glýkógens orðið of mikið.

Myozyme inniheldur tilbúið ensím sem kallast alglucosidasi alfa – það getur komið í stað náttúrulega ensímsins sem skortir hjá sjúklingum með Pompe-sjúkdóm.

2. Áður en byrjað er að nota Myozyme

Ekki má nota Myozyme:

Ef þú hefur fengið lífshættuleg ofnæmisviðbrögð fyrir alglucosidasa alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) og endurgjöf lyfsins bar ekki árangur. Meðal einkenna lífshættulegra ofnæmisviðbragða eru lágur blóðþrýstingur, mjög hraður hjartsláttur, öndunarerfiðleikar, uppköst, andlitsþroti, ofsakláði eða útbrot. Önnur einkenni geta þó komið fram.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef þú færð meðferð með Myozyme er hugsanlegt að þú finnr fyrir innrennslisþykkni aukaverkun á meðan verið er að gefa þér lyfið eða næstu klukkustundirnar þar á eftir. Í slíkri aukaverkun felast ýmis einkenni, svo sem lágur blóðþrýstingur, óþægindi fyrir brjósti, köfnunartilfinning, þroti í andliti, á vörum eða á tungu (ofnæmisbjúgur), ofsakláði (urticaria), sundl, útbrot, kláði í húð, ógleði, uppköst, hósti og berkjukrampi (sjá yfirlit um allar innrennslisþykkni aukaverkanir í kafla 4). Innrennslisþykkni aukaverkun getur stundum verið mjög alvarleg. Ef þú færð slíka aukaverkun skaltu **segja læknum frá því þegar í stað**. Hugsanlegt er að það þurfi að gefa þér lyf áður en meðferð hefst til að koma í veg fyrir ofnæmisviðbrögð (t.d. andhistamín, og/eða barkstera) eða lækka hita (hitalækkandi lyf). Í rannsóknum hafa lækningar notað lyf til að bæla ónæmiskerfið í þeim tilgangi að draga úr myndun mótefna. Þar sem þú ert með Pompe-sjúkdóm er hættu á að þú fái alvarlega sýkingu í öndunarveg eða lungu. Notkun þessara lyfja sem bæla ónæmiskerfið getur aukið frekar hættuna á öndunarfærasýkingum.

Verðir þú var/vör við verulega sáramyndun í húð, látið þá lækinn vita. Láttu lækinn vita ef þú verður var/vör við þrota í fótleggjum eða almennan þrota. Læknirinn skal íhuga að hætta gjöf Myozyme og hefja viðeigandi meðferð. Læknirinn skal íhuga áhættu og ávinning af því að hefja aftur meðferð með Myozyme.

Notkun annarra lyfja samhliða Myozyme

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Engin reynsla er af notkun Myozyme handa þunguðum konum. Ekki á að gefa þér Myozyme á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Mælt er með að þú hættir brjóstgjöf þegar þú færð Myozyme. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Gættu varúðar við akstur eða notkun verkfæra eða véla rétt eftir innrennsli Myozyme þar sem þig getur sundlað.

Myozyme inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. nær laust við natríum.

3. Hvernig nota á Myozyme

Þér verður gefið Myozyme undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð á Pompe-sjúkdómi.

Skammturinn sem þú færð ræðst af líkamsþyngd þinni. Ráðlagður skammtur af Myozyme er 20 mg á hvert kg líkamsþyngdar. Hann er gefinn einu sinni á 2 vikna fresti.

Notkun handa börnum og unglungum

Ráðlagður skammtur af Myozyme hjá börnum og unglungum er sá sami og hjá fullorðnum.

Leiðbeiningar um rétta notkun

Myozyme er gefið með innrennsli í bláæð. Það er afgreitt í formi dufts sem er blandað í sæft vatn áður en það er gefið.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Engin reynsla er af ofskömmtun Myozyme.

Ef gleymist að nota Myozyme

Ef þú missir af innrennsli skaltu hafa samband við lækni.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir komu aðallega fram á meðan verið var að gefa sjúklingunum lyfið eða stuttu eftir það („innrennslistengdar aukaverkanir“). Sumar þessara innrennslistengdu aukaverkana voru alvarlegar eða lífshættulegar. Tilkynnt hefur verið um lífshættuleg viðbrögð hjá sumum sjúklingum, þ.á m. mjög alvarleg almenn ofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmislost. Einkenni um slíkar aukaverkanir eru lágur

blóðþrýstingur, mjög hraður hjartsláttur, öndunarerfiðleikar, uppköst, andlitsþroti þroti á vörum og tungu, ofsakláði eða útbrot. Sumir sjúklingar hafa fengið innrennslistengdar aukaverkanir sem lýstu sér með flensulíkum einkennum sem stóðu yfir í nokkra daga eftir að innrennsli lauk.

Láttu lækninn vita þegar í stað ef þú finnur fyrir einhverjum slíkum aukaverkunum. Hugsanlegt er að það þurfi að gefa þér lyf áður en meðferð hefst til að koma í veg fyrir ofnæmisviðbrögð (t.d. andhistamín, og/eða barkstera) eða lækka hita (hitalækkandi lyf).

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- Ofsakláði
- Útbrot
- Hraðari hjartsláttur
- Roði í andliti
- Hiti eða aukinn líkamshiti
- Hósti
- Hraðari öndun
- Uppköst
- Lítið magn af súrefni í blóðinu

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum

- Fölvi
- Hækkaður eða hár blóðþrýstingur
- Blámi húðar
- Kuldahrollur
- Æsingur
- Skjálfti
- Höfuðverkur
- Stingir
- Sársauki eða staðbundin áhrif á innrennslistað
- Sundl
- Píringur
- Kláði í húð
- Klígja
- Þroti í andliti, bólginn háls eða alvarleg samtengd bólga í andliti, hálsi og tungu vegna alvarlegra ofnæmisviðbragða
- Bólgur hand- og fótleggir
- Ógleði
- Óþægindi fyrir brjósti
- Þrengingar í hálsi
- Niðurgangur
- Þreyta
- Vöðvaverkir
- Vöðvakrampar
- Alvarleg húðsár
- Roði í húð

Tíðni ekki þekkt: Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Þroti í kringum augu
- Óeðlileg hljóð við öndun, þ.m.t. blísturshljóð
- Öndunarerfiðleikar (þ.m.t. mæði)
- Kuldatilfinning í útlimum (s.s. höndum og fótum)
- Lágur blóðþrýstingur
- Þrenging æða sem hægir á blóðflæði
- Skyndilegur berkjusamdráttur sem takmarkar loft í og úr lungum (berkjukrampi)

- Hitatilfinning
- Aukin svitamyndun
- Aukið tárarennslí
- Flekkótt húð
- Óróleiki
- Öngljóð
- Hægari hjartsláttur
- Hjartastopp
- Brjóstverkur (ekki í hjartanu)
- Bólga í himnu sem þekur auga og augnlok
- Kviðverkir
- Liðverkir
- Tímabundin stöðvun öndunar eða skyndilegt öndunarstopp
- Prótein í þvagi
- Nýrungaheilkenni: bólgur í fótleggjum, almennur þroti og prótein í þvagi
- Þroti og þykkun húðar á innrennslistað ef lyfið lekur út fyrir æðina.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Myozyme

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir „Exp“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Eftir þynningu er mælt með að nota lyfið þegar í stað. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2 til 8°C, varið ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Myozyme inniheldur

-Virka innihaldsefnið er alglucosidasi alfa. Eitt hettuglas inniheldur 50 mg af alglucosidasa alfa. Eftir blöndun inniheldur lausnin 5 mg af alglucosidasa alfa í hverjum ml og eftir þynningu er styrkur á bilinu 0,5 mg til 4 mg/ml.

-Önnur innihaldsefni eru

- mannitól (E421)
- natriúmtvíhýdrógenfosfateinhýdrat (E339)
- tvínatriúmfosfatsjöhýdrat (E339)
- pólýsorbit 80 (E433).

Lýsing á útliti Myozyme og pakkningastærðir

Myozyme er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn, í hettuglasi (50 mg/hettuglasi). Hver pakkning inniheldur 1, 10 eða 25 hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Þurrefnið er hvítt eða beinhvítt. Eftir blöndun er lausnin tær, litlaus eða örlítið gulleit og hugsanlegt er að hún innihaldi agnir. Þynna þarf lausnina frekar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandiMarkaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Sanofi
Tel +44 (0) 845 372 7101

Latvija

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

Κύπρος

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

Lietuva

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um notkun - blöndun, þynningu og lyfjagjöf

Leysa þarf Myozyme upp í vatni fyrir stungulyf, þynna það síðan með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, og gefa það svo með innrennsli í bláæð. Blanda skal lyfið og þynna í samræmi við reglur um góða starfshætti, sérstaklega með tilliti til smitgátar.

Próteineiginleikar lyfsins geta valdið því að agnir myndast í uppleystri lausninni og innrennslispokunum. Því ætti að nota 0,2 µm síu með litla sækni í prótein í lögnina við gjöf. Sýnt hefur verið fram á að notkun á 0,2 µm síu í innrennslislögninni fjarlægir sýnilegar agnir og leiðir ekki sýnilegs taps á próteinum eða virkni.

Ákvarða skal hversu mörg hettuglös þarf til blöndunar samkvæmt skammtastærð hvers sjúklings fyrir sig (mg/kg) og taka skal hettuglösina sem á að nota úr kæli til að láta þau ná herbergishita (u.þ.b. 30 mínútur). Hvert Myozyme hettuglas er einnota.

Beitið smitgátartækni

• Blöndun

Leysið innihald hvers 50 mg hettuglass af Myozyme upp í 10,3 ml af vatni fyrir stungulyf með því að nota sprautu með nál sem hefur þvermál sem er ekki meira en 20 gauge. Bætið vatninu rólega í hettuglasið, dropa fyrir dropa, og látið það renna niður eftir innra byrði hettuglassins en ekki beint á frostþurrkaða efnið. Halla skal og snúa hverju hettuglasi varlega. Ekki hvolfi, hvirfla eða hrista hettuglasið. Eftir blöndun fást 10,5 ml af lausn sem inniheldur 5 mg/ml og er tær, litlaus til fölgul lausn sem hugsanlegt er að í séu agnir sem birtast sem þunnar hvítar rákir eða gegnsæjar trefjar. Skoða skal þegar í stað hvort blandan inniheldur agnir eða er mislit. Ef aðrar utanaðkomandi agnir en þær sem lýst er hér að ofan sjást við þá skoðun eða ef lausnin er mislit má ekki nota lyfið. Sýrustig lausnarinnar er u.þ.b. 6,2.

Eftir að lyfið hefur verið leyst upp er mælt með því að lausnin sé þynnt þegar í stað (sjá hér á eftir).

- **Þynning**

Þegar lyfið hefur verið leyst upp eins og lýst er hér að framan inniheldur uppleyst lausnin í hettuglasinu 5 mg af alglucosidasa alfa í hverjum ml. Rúmmál lausnarinnar nægir til að unnt sé að draga upp nákvæmlega 10,0 ml (jafngildir 50 mg) úr hverju hettuglasi. Uppdregið magn á síðan að þynna frekar eins og hér segir: Dragið lausnina varlega úr hverju hettuglasi þar til nægilegum skammti er náð fyrir viðkomandi sjúkling með því að nota sprautu með nál sem hefur þvermál sem er ekki meira en 20 gauge. Ráðlagður lokastyrkur alglucosidasa í innrennslispokunum er á bilinu 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Fjarlægð loft úr innrennslispokanum. Fjarlægð einnig svo mikið af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, sem svarar til þess rúmmáls af lausn Myozyme sem bæta á í pokann. Dælið lausn Myozyme hægt og rólega beint í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfið, lausn. Hvolfið innrennslispokanum varlega eða nuddið hann varlega til að lausnin blandist. Ekki má hrista pokann eða hreyfa við honum á harkalegan hátt.

Fullbúna innrennslislausnina skal nota eins fljótt og mögulegt er eftir að hún er búin til.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

- **Lyfjagjöf**

Mælt er með því að gjöf þynntu lausnarinnar hefjist innan þriggja klst. Heildartími frá blöndun til loka innrennslis má ekki vera meiri en 24 klst.

Ráðlagður skammtur af Myozyme er 20 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti með innrennslí í bláæð.

Auka skal innrennslisþráðann í þrepum. Mælt er með að innrennslisþráðinn sé í upphafi 1 mg/kg/klst. og hann síðan aukinn um 2 mg/kg/klst. á 30 mínútna fresti ef ekki koma fram nein merki um innrennslis-tengdar aukaverkanir, þar til hámarkshraðanum 7 mg/kg/klst. er náð.