

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Myozyme 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ét hætteglas indeholder 50 mg alglucosidase alfa.

Efter rekonstituering indeholder opløsningen 5 mg alglucosidase alfa* per ml og efter fortynding varierer koncentrationen fra 0,5 mg til 4 mg/ml.

*Human sur α -glucosidase fremstilles ud fra CHO-celler (*Chinese Hamster Ovaries*) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Myozyme er indiceret til langtids-enzymstatningsterapi hos patienter med en bekræftet diagnose på Pompes sygdom (sur α -glukosidase-mangel).

Myozyme er indiceret til voksne og børn i alle aldre.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Myozyme skal overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med Pompes sygdom eller andre nedarvede stofskiftesygdomme eller neuromuskulære sygdomme.

Dosering

Den anbefalede doseringsplan for alglucosidase alfa er 20 mg/kg kropsvægt administreret en gang hver anden uge.

Patientens respons på behandlingen bør vurderes rutinemæssigt på basis af en omfattende vurdering af alle sygdommens kliniske manifestationer.

Børn og ældre patienter

Der er ingen dokumentation for særlige hensyn ved administration af Myozyme til børn i alle aldre eller hos ældre patienter.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Myozymes sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke vurderet, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering til sådanne patienter.

Administration

Myozyme skal administreres som en intravenøs infusion.

Infusionerne skal administreres trinvis. Det anbefales at infusionen indledes med en hastighed på 1 mg/kg/t og øges gradvist med 2 mg/kg/t for hver 30 minutter, hvis der ikke er nogen tegn på infusionsrelaterede reaktioner (IAR), indtil en maksimal hastighed på 7 mg/kg/t. Infusionsrelaterede reaktioner beskrives under pkt. 4.8.

Hjemmeinfusion

Det kan overvejes at give infusion af Myozyme i hjemmet til patienter, der tolererer deres infusioner godt, og som ikke har haft nogen moderat eller alvorlig IAR'er (infusionsrelaterede reaktioner) i nogle måneder. Beslutningen om at lade en patient overgå til hjemmeinfusion skal træffes efter evaluering og anbefaling fra den behandlende læge.

Der skal være etableret en infusionsinfrastruktur, ressourcer og procedurer til hjemmeinfusion, herunder uddannelse, og disse skal være tilgængelige for sundhedspersonalet. Hjemmeinfusionen skal overvåges af en sundhedsperson, som altid skal være til rådighed under hjemmeinfusionen og i et bestemt tidsrum efter infusionen.

Dosis og infusionshastighed skal forblive konstant under hjemmeinfusionen og må ikke ændres uden tilsyn fra en sundhedsperson.

Den behandlende læge og/eller sygeplejerske skal give passende information til patienten og/eller omsorgspersonen, før indledningen af infusionen i hjemmet.

Hvis patienten oplever bivirkninger under hjemmeinfusionen, skal infusionsprocessen stoppes øjeblikkeligt, og der skal indledes passende medicinsk behandling (se pkt. 4.4). Det kan være nødvendigt at foretage efterfølgende infusioner på et hospital eller i passende ambulant behandling, indtil der ikke er en sådan bivirkning.

For instruktioner om rekonstituering og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Livstruende overfølsomhed (anafylaktisk reaktion) over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, når reeksponering ikke har givet positivt resultat (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed/anafylaktiske reaktioner

Alvorlige og livstruende, anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock, er indberettet fra patienter, hvor sygdommen debuterer i spædbørnsalderen, og fra sent debuterende patienter under Myozyme-infusioner (se pkt. 4.8). På grund af risikoen for svære infusionsrelaterede reaktioner, skal der være nødhjælpsbehandling til rådighed herunder genoplivningsudstyr, ved administration af Myozyme. I tilfælde af svære overfølsomhedsreaktioner eller anafylaktiske reaktioner skal omgående seponering af Myozyme-infusionen overvejes og passende medicinsk behandling igangsættes. De gældende medicinske retningslinjer for akut behandling af anafylaktiske reaktioner skal overholdes.

Infusionsrelaterede reaktioner

Ca. halvdelen af patienterne behandlet med Myozyme i kliniske studier med patienter med sygdomsdebut i spædbørnsalderen og 28 % af patienterne behandlet med Myozyme i kliniske studier med patienter med sent debuterende sygdom udviklede infusionsrelaterede reaktioner.

Infusionsrelaterede reaktioner er defineret som enhver bivirkning, der indtræffer under infusionen eller i løbet af timerne efter infusionen. Nogle reaktioner var alvorlige (se pkt. 4.8). Hos patienter med debut i spædbørnsalderen behandlet med en højere dosis (40 mg/kg) blev der observeret en tendens til at opleve flere symptomer ved udvikling af infusionsrelaterede reaktioner. Infusionsrelaterede reaktioner forekom imidlertid uanset antistoftitre. Patienter med debut i spædbørnsalderen, som udvikler høje IgG-antistoftitre, har tilsyneladende større risiko for at udvikle hyppige infusionsrelaterede reaktioner. Patienter med en akut sygdom (f.eks. lungebetændelse, sepsis) på tidspunktet for Myozyme-infusionen har tilsyneladende større risiko for infusionsrelaterede reaktioner. Patientens kliniske status skal overvejes omhyggeligt før administration af Myozyme. Patienterne bør overvåges nøje, og alle tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner, forsinkede reaktioner og eventuelle immunologiske reaktioner bør indberettes til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Fornyset administration af Myozyme til patienter, der har oplevet infusionsrelaterede reaktioner (og især anafylaktiske reaktioner), skal ske med forsigtighed (se pkt. 4.3 og 4.8). Milde og forbigående reaktioner kræver måske ikke lægebehandling eller seponering af infusionen. Reduktion af infusionshastigheden, midlertidig afbrydelse af infusionen eller forudgående behandling, sædvanligvis med oral antihistamin og/eller antipyretika, har haft god virkning på de fleste reaktioner. Infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme på ethvert tidspunkt under infusion af Myozyme eller generelt op til 2 timer efter og er mere sandsynlige ved høje infusionshastigheder.

Patienter med fremskreden Pompes sygdom kan have hæmmet hjerte- eller åndedrætsfunktion, hvilket kan prædisponere dem for en højere risiko for svære komplikationer i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner. Disse patienter skal derfor overvåges tættere under administration af Myozyme.

Immunogenicitet

Effekten af IgG-antistofdannelse på sikkerhed og virkning er blevet evalueret i kliniske studier og erfaringer efter markedsføring. I kliniske studier udviklede flertallet af patienterne IgG-antistoffer mod *alglucosidase alfa* og serokonvertering, hvilket typisk forekom i løbet af de første 3 behandlingsmåneder. Udvikling af IgG-antistoffer forventes således at forekomme hos de fleste patienter, der behandles med Myozyme. Samlet set blev der ikke observeret en sammenhæng mellem forekomst af infusionsrelaterede reaktioner og IgG-antistofdannelsen. Der kan forekomme infusionsrelaterede reaktioner på tværs af alle niveauer af antistoftitre, men der blev imidlertid observeret en tendens til hyppigere infusionsrelaterede reaktioner med højere IgG-antistoftitre. Den kliniske effekt på virkningen er multifaktoriel, dog er udviklingen af høje og vedvarende IgG-antistoftitre en medvirkende faktor.

Med hensyn til Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen (IOPD) blev der observeret en tendens til udvikling af højere IgG-antistoftitre hos patienter, der blev behandlet med en højere dosis (40 mg/kg). Ydermere er det blevet påvist, at status for krydsreaktivt immunologisk materiale (*Cross Reactive Immunological Material*, CRIM) er forbundet med immunogenicitet og patienters respons på enzymerstatningsterapi. Negativ CRIM-status, som indikerer, at der ikke detekteres et endogent enzym, er en risikofaktor for udvikling af høje og vedvarende IgG-antistoftitre. Denne risiko er større blandt CRIM-negative patienter *versus* CRIM-positive patienter, og er en medvirkende faktor til et dårligt resultat. Der er dog også set høje og vedvarende IgG-antistoftitre hos et begrænset antal CRIM-positive patienter, generelt med meget lavt endogent enzym.

Med hensyn til patienter med sent debuterende Pompes sygdom (LOPD) udviste størstedelen enten stabiliserende eller faldende antistoftitre over tid. Udviklingen af høje og vedvarende IgG-antistoftitre er sjældent hos LOPD-patienter. Således er indvirkningen af IgG-antistoffer mere begrænset for LOPD-patienter.

IgG-antistoftitre bør monitoreres baseret på klinisk fænotype. Indsamling af *baseline*-serumprøver før den første infusion tilskyndes på det kraftigste. For IOPD-patienter foreslås regelmæssig monitorering under det første behandlingsår (eksempelvis hver 3. måned) og efterfølgende monitorering foretages afhængigt af de kliniske resultater og niveauet af antistoftitre. For LOPD-patienter bør udvikling af

antistoffer vurderes inden for 6 måneder og efterfølgende monitorering foretages som klinisk berettiget, baseret på overvejelse af sikkerhed og virkning.

Patienter, der får overfølsomhedsreaktioner, kan desuden testes for IgE-antistoffer mod alglucosidase alfa og andre mediatorer for anafylaksi. Patienter, der udvikler IgE-antistoffer med alglucosidase alfa, synes at have en forhøjet risiko for forekomst af infusionsrelaterede reaktioner, når Myozyme administration igen (se pkt. 4.8). Disse patienter bør derfor overvåges nøje under administration af Myozyme. Hos nogle IgE-positive patienter er reeksponering for Myozyme lykkedes ved anvendelse af langsommere infusionshastighed og lavere initialdoser, og patienterne kunne fortsætte behandlingen med Myozyme under nøje klinisk supervision.

Immunmedierede reaktioner

Alvorlige kutane reaktioner (muligvis immunmedierede) er blevet rapporteret med alglucosidase alfa, inklusive ulcerøse og nekrotiske hudlæsioner (se pkt. 4.8). Nefrotisk syndrom blev observeret hos nogle få patienter med Pompes sygdom, der blev behandlet med alglucosidase alfa, og som havde høje IgG-antistoftitre (≥ 102.400) (se pkt. 4.8). Hos disse patienter viste nyrebiopsi immunkompleksaflejring. Patienternes tilstand bedredes efter seponering af behandlingen. Det anbefales derfor regelmæssig at undersøge urinprøver hos patienter med høje IgG-antistoftitre.

Patienter bør overvåges for tegn og symptomer på systemiske immunmedierede reaktioner, som involverer hud og andre organer under behandling med alglucosidase alfa. Hvis der forekommer immunmedierede reaktioner, bør ophør af behandling med alglucosidase alfa overvejes, og passende medicinsk behandling startes. Risici og fordele ved at genoptage behandling med alglucosidase alfa efter en immunmedieret reaktion skal overvejes. Hos visse patienter er reeksponering og fortsat behandling med alglucosidase alfa under nøje klinisk supervision lykkedes.

Immunmodulation

Immunogenicitetsdata fra kliniske studier og publiceret litteratur for CRIM-negative patienter med sygdomsdebut i spædbørnsalderen (IOPD) tyder på, at administration af regime til immuntoleranceinduktion (ITI) til alglucosidase alfa-naive patienter (profylaktisk ITI) kan være effektivt til at forebygge og reducere udviklingen af HSAT (*High Sustained Antibody Titre*) mod alglucosidase alfa. Data fra et lille antal patienter med HSAT, med eller uden hæmmende aktivitet, viste begrænset effekt af ITI-behandling. Der blev observeret bedre behandlingsrespons hos yngre patienter med mindre fremskreden sygdom, som fik profylaktisk ITI, før de udviklede HSAT, hvilket tyder på, at tidlig initiering af ITI kan medføre forbedrede kliniske resultater. Det kan være nødvendigt at tilpasse ITI-regimet til den enkelte patients behov (se pkt. 5.1).

Patienter med Pompes sygdom har øget risiko for luftvejsinfektioner på grund af sygdommens progressive virkninger på åndedrætsmusklerne. Patienter med Pompes sygdom, som behandles med immunsuppressiva, kan have en yderligere øget risiko for at udvikle alvorlige infektioner, og overvågning anbefales. Der er observeret dødelige og livstruende luftvejsinfektioner hos nogle af disse patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Da alglucosidase alfa er et rekombinant, humant protein, er det usandsynligt, at det vil medføre CYP-medierede lægemiddelinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger begrænset data fra anvendelse af alglucosidase alfa til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Myozyme bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med alglucosidase alfa.

Amning

Begrænsede data tyder på, at alglucosidase alfa udskilles i modermælken i meget lave koncentrationer. Der forventes ingen klinisk effekt hos spædbarnet, som ammes pga. den lave overførsel til modermælken og dårlig biotilgængelighed. Amning under behandling med Myozyme kan derfor overvejes. Som sikkerhedsforanstaltning bør man overveje at afbryde amningen i 24 timer efter behandlingen.

Fertilitet

Der foreligger for begrænsede kliniske data om påvirkningen af alglucosidase alfa på fertilitet til at evaluere dets påvirkning. Non-kliniske data påviste ikke nogen signifikante bivirkninger (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Svimmelhed, somnolens, tremor og hypotension er indberettet som infusionsrelaterede reaktioner, og evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan derfor muligvis påvirkes på infusionsdagen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen

I kliniske studier blev 39 patienter, der debuterede i spædbørnsalderen, behandlet med Myozyme i mere end tre år (168 uger med en median på 121 uger, se pkt. 5.1). Bivirkninger, der blev indberettet fra mindst 2 patienter, er anført i Tabel 1 efter systemisk organklasse. Bivirkningerne var for det meste milde til moderate og forekom næsten alle under infusionen eller i de 2 timer umiddelbart efter infusionen (infusionsrelaterede reaktioner, IAR'er). Alvorlige infusionsreaktioner såsom urticaria, rallen, takykardi, reduceret iltmætning, bronkospasme, takypnø, periorbitalt ødem og hypertension er blevet rapporteret.

Sent debuterende Pompes sygdom

I et placebokontrolleret randomiseret studie, der varede 78 uger, blev 90 patienter med sent debuterende Pompes sygdom i alderen 10 – 70 år behandlet med Myozyme eller placebo i forholdet 2:1 (se pkt. 5.1). Overordnet var antallet af patienter, der fik bivirkninger og alvorlige bivirkninger, sammenlignelig i de to grupper. De almindeligste bivirkninger, der blev observeret, var infusionsrelaterede reaktioner. Lidt flere patienter i Myozyme-gruppen end i placebogruppen fik infusionsrelaterede reaktioner (28 % vs. 23 %). Størstedelen af disse reaktioner var ikke-alvorlige, milde til moderate i styrke og svandt spontant. Bivirkninger, der blev indberettet fra mindst 2 patienter, er angivet i Tabel 1. Alvorlige bivirkninger, der blev indberettet fra 4 patienter, som blev behandlet med Myozyme, var: angioødem, ubehag i brystet, kvælningsfølelser, ikke-kardiale brystmerter samt supraventrikulær takykardi. Reaktionerne hos to af disse patienter var IgE-medierede overfølsomhedsreaktioner.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1: Bivirkninger (indberettet fra mindst 2 patienter) og bivirkninger, der indberettet efter markedsføring, fra efterfølgende kliniske programmer og fra ikke-kontrollerede kliniske studier, i henhold til systemorganklasse og vist efter hyppighedskategori: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). På grund af den lille patientpopulation er en bivirkning, der blev indberettet fra 2 patienter, klassificeret som almindelig. Inden for hver hyppighedsgruppe angives bivirkninger efter aftagende alvorlighed.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning (foretrukken term)		Yderligere bivirkninger ⁴
		Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen ¹	Sent debuterende Pompes sygdom ²	Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen samt sent debuterende Pompes sygdom
Immunsystemet	almindelig		Overfølsomhed	
Psykiske forstyrrelser	almindelig	Uro		
	ikke kendt			Uro Rastløshed
Nervesystemet	almindelig	Tremor	Svimmelhed Paræstesi Hovedpine ³	
	ikke kendt			Tremor Hovedpine Somnolens Synkope Brændende fornemmelse
Øjne	ikke kendt			Konjunktivitis
Hjerte	meget almindelig	Takykardi		
	almindelig	Cyanose		
	ikke kendt			Hjertestop Bradykardi Takykardi Cyanose Palpitationer
Vaskulære sygdomme	meget almindelig	Flushing		
	almindelig	Hypertension Blegthed	Flushing	
	ikke kendt			Hypertension Hypotension Vasokonstriktion Blegthed
Luftveje, thorax og mediastinum	meget almindelig	Takypnø Hoste		
	almindelig		Kvælningss- fornemmelser	

	ikke kendt			Åndedrætsstop Apnø Åndedrætsbesvær Astma Bronkospasme Hiven efter vejret Faryngalt ødem Dyspnø Takypnø Kvælningsfornemmelser Halsirritation Stridor Hoste Hypoksi
Mave-tarm-kanalen	meget almindelig	Opkastning		
	almindelig	Opkastningsfornemmelser Kvalme	Diarré Opkastning Kvalme ³	
	ikke kendt			Mavesmerter Opkastningsfornemmelser Dyspepsi Dysfagi
Hud og subkutane væv	meget almindelig	Urticaria Udslæt		
	almindelig	Erytem Makulopapuløst udslæt Makuløst udslæt Papuløst udslæt Pruritus	Urticaria Papuløst udslæt Pruritus Hyperhidrose	
	ikke kendt			Periorbital ødem Livedo reticularis Forøget tåreflod Udslæt Erytem Hyperhidrose Palmart erytem Forbigående misfarvning af huden Blærer
Knogler, led, muskler og bindevæv	almindelig		Muskelspasmer Muskeltrækninger Myalgi	
	ikke kendt			Artralgi
Nyrer og urinveje	ikke kendt			Nefrotisk syndrom Proteinuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	meget almindelig	Pyreksi		
	almindelig	Irritabilitet Kulderystelser	Pyreksi Ubehag i brystet Perifert ødem Lokal hævelse Træthed ³ Varmefølelse	

	ikke kendt			Brystsmerte Ansigtsødem Varmefølelse Pyreksi Kulderystelser Ubehag i brystet Irritabilitet Perifer kuldefølelse Asteni Utilpashed Kuldefølelse Smerte på infusionsstedet Reaktion på infusionsstedet Hævelse på infusionsstedet Induration af infusionsstedet Ekstravasation på infusionsstedet Erytem på infusionsstedet Urticaria på infusionsstedet Pruritus på infusionsstedet
Undersøgelser	meget almindelig	Reduceret iltmætning		
	almindelig	Forhøjet hjerterefrekvens Forhøjet blodtryk Forhøjet legemstemperatur	Forhøjet blodtryk	
	ikke kendt			Reduceret iltmætning Forhøjet hjerterefrekvens Nedsat blodtryk

¹ Bivirkninger, der er indberettet fra 39 patienter med debut i spædbørnsalderen i 2 kliniske studier.

² Bivirkninger, der er indberettet fra 60 patienter med sen debut i et placebokontrolleret klinisk studie.

³ Bivirkninger, der er indberettet hyppigere i placebogruppen end i Myozyme-gruppen med patienter med sen debut.

⁴ Yderligere bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, fra efterfølgende kliniske programmer og fra ikke-kontrollerede kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Et lille antal patienter (< 1 %) fra kliniske studier og efter markedsføring udviklede anafylaktisk chok og/eller hjertestop under infusion med Myozyme, som krævede genoplivningstiltag. Reaktionen forekom generelt kort tid efter starten på infusionen. Patienterne udviste en række tegn og symptomer, primært respiratoriske, kardiovaskulære, ødematøse og/eller kutane af natur (se pkt. 4.4).

Tilbagevendende reaktioner i form af influenza-lignende sygdom eller en kombination af reaktioner som f.eks. feber, kulderystelser, myalgi, artralgi, smerter eller træthed, som forekommer efter infusionen og normalt varer nogle få dage, er blevet observeret hos nogle patienter behandlet med alglucosidase alfa. Størstedelen af patienterne blev med godt resultat reeksponeret for alglucosidase alfa ved lavere doser og/eller efter præmedicinering med anti-inflammatoriske lægemidler og/eller kortikosteroider, og de kunne fortsætte med at få behandling under nøje overvågning.

Patienter med moderate til svære eller recidiverende infusionsrelaterede reaktioner er vurderet for specifikke IgE-antistoffer mod alglucosidase alfa; nogle patienter blev testet positive, herunder nogle, der oplevede en anafylaktisk reaktion.

Nefrotisk syndrom samt alvorlige kutane reaktioner (muligvis immunmedierede) er blevet rapporteret med alglucosidase alfa, inklusive ulcerøse og nekrotiske hudlæsioner (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier blev der brugt doser på op til 40 mg/kg kropsvægt. Ved højere doser eller infusionshastigheder end anbefalet, er der større risiko for infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er) (se pkt. 4.4).

Symptomer og tegn

Infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er) er blevet rapporteret og inkluderer:

- cyanose, takykardi, palpitationer
- hypoksi, dyspnø, hoste
- svimmelhed, hovedpine, dysgeusi
- hypertension, flushing
- tungeødem, opkastning, diarré, kvalme
- brystmerter, ubehag i brystet, kvælningssymptomer, pyreksi, kulderystelser, kuldefølelse, erytem på infusionsstedet
- myalgi
- erytem

Håndtering

I tilfælde af overdosering bør infusionshastigheden sættes ned eller infusionen midlertidigt afbrydes. Der er ingen kendt specifik antidot mod overdosering af alglucosidase alfa. Patienten bør monitoreres for alle tegn og symptomer på bivirkninger. Om nødvendigt skal passende symptomatisk behandling administreres øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, enzymer.

ATC-kode: A16AB07.

Pompes sygdom

Pompes sygdom er en sjælden, progressiv og dødelig stofskifte-myopati med en anslået global forekomst på 1 ud af 40.000 fødsler. Andre navne for Pompes sygdom er "glycogen storage disease type II" (GSD-II), "sur maltase deficiency" (AMD) og "glykogenesis type II". Pompes sygdom tilhører de lysosomale aflejrings sygdomme, idet den skyldes en mangel på en naturligt forekommende lysosomal hydrolase, sur α -glucosidase (GAA), der nedbryder lysosomal glykogen til glukose. Mangel på dette enzym medfører glykogen-ophobning i forskellige væv, især hjerte-, åndedræts- og skeletmuskler, hvilket medfører udvikling af hypertrofisk kardiomyopati og progressiv muskelsvækkelse, herunder svækkelse af åndedrætsfunktionen.

Den kliniske præsentation af Pompes sygdom kan beskrives som et sygdomsspektrum, der varierer fra en hurtigt progredierende form, der debuterer i spædbørnsalderen (typisk start på symptomer på Pompes sygdom inden for første leveår og en meget kort forventet levetid) til en mindre hurtigt progredierende form med sen debut.

Pompes sygdom, der debuterer i spædbørnsalderen, kendetegnes ved massiv aflejring af glykogen i hjertet og skeletmusklerne, hvilket altid medfører hurtigt progredierende kardiomyopati, general muskelsvækkelse og hypotoni. Motorisk udvikling ophører ofte helt, og hvis der opnås motoriske milepæle, går de senere tabt. Død indtræder typisk som følge af hjertestop og/eller respirationssvigt inden 1-årsalderen.

I et retrospektivt observationsstudie af patienter med Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen (n = 168) var gennemsnitsalderen ved symptomernes debut 2,0 måneder og gennemsnitsalderen ved død 9,0 måneder. Kaplan-Meier overlevelseshæfter ved 12, 24 og 36 måneders alderen var henholdsvis 26 %, 9 % og 7 %.

En atypisk, mere langsomt progredierende form af Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen er beskrevet og kendetegnes ved mindre svær kardiomyopati og dermed længerevarende overlevelse.

Den sent debuterende form af Pompes sygdom manifesterer sig i løbet af spædbørnsalderen, barndommen, ungdommen eller endda voksenalderen og er langt mindre hurtigt progredierende end formen med debut i spædbørnsalderen. Som regel kendetegnes den ved tilstedeværelsen af tilstrækkelig resterende GAA-aktivitet, hvilket forhindrer udviklingen af kardiomyopati, men nogen involvering af hjertet er rapporteret hos op til ca. 4 % af patienter med sent debuterende Pompes sygdom.

Patienter med sent debuterende Pompes sygdom præsenterer sig typisk med progredierende myopati, hovedsagelig af de proksimale muskler i bækkenområdet og skulderbælte og forskellige grader af respiratorisk involvering, som til sidst udvikler sig til udtalt invaliditet og/eller behov for ventilations support. Tidsforløbet for sygdommens udvikling varierer meget og er ikke forudsigelig, da nogle patienter oplever en hurtig forringelse i skeletal- og åndedrætsmuskelfunktion, som medfører tab af mobilitet og respirationssvigt, andre progredierer mindre hurtigt, og atter andre præsenterer sig med en adskillelse mellem progressionen af skeletal- og åndedrætsmuskel involvering.

Virkningsmekanisme

Det påstås, at Myozyme vil genoprette lysosomal GAA-aktivitet, hvilket medfører stabilisering eller genoprettelse af hjerte- og skeletalmuskelfunktion (herunder åndedrætsmuskler). På grund af blod-hjernebarrierens virkning og enzymets størrelse er optagelse af alglucosidase alfa i centralnervesystemet usandsynlig.

Klinisk virkning og sikkerhed

Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen; klinisk studie med patientalder op til 6 måneder
Sikkerhed og virkning for Myozyme er vurderet i et randomiseret, open-label, historisk kontrolleret klinisk pivotalt studie med 18 ikke-ventilerede patienter med sygdomsdebut i spædbørnsalderen og i alderen 6 måneder eller mindre ved behandlingens start. Den ubehandlede, historiske patientgruppe var i overensstemmelse med pivotalt studiets population og var afledt fra et retrospektivt naturligt anamnesestudie (n = 42) omhandlende patienter med Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen. Patienterne blev randomiseret til at få enten 20 mg/kg eller 40 mg/kg én gang hver anden uge i en periode på 52 uger. Efter mindst 52 uger blev 16 af disse 18 patienter rekrutteret til et udvidet studie og fik fortsat behandling med samme dosis med en samlet varighed på op til tre år (150 uger).

Det primære endepunkt var andelen af patienter, som var i live og fri for invasiv ventilations-/respiratorbehandling. Andelen af overlevende patienter uden respiratorbehandling blev dog ikke registreret i den ubehandlede, historiske gruppe, og en sammenligning af dette endepunkt er ikke

mulig. Efter 52 ugers behandling var alle 18 patienter, der blev behandlet med Myozyme, i live og 15 ud af 18 patienter i live og fri for invasiv ventilationsbehandling, hvorimod 1 af 42 patienter i den ubehandlede, historiske gruppe var i live ved 18 måneders alderen. To patienter døde og deltog ikke i det forlængede studie. Efter 104 ugers behandling var alle 16 patienter, som blev rekrutteret til det forlængede studie, i live, og 10 ud af disse 16 patienter var fri for invasiv ventilationsbehandling. Ved afslutningen af studiet (med individuelle patientbehandlingsvarigheder fra 60 til 150 uger: gennemsnitlig opfølgningsperiode på 119 uger) var 14 af 16 patienter i live, og 9 af 16 patienter var i live og fri for invasiv ventilationsbehandling. Endnu en patient døde efter studiets afslutning og endnu en efter udtræden fra studiet.

Sammenligning af overlevelseskurver fra diagnosetidspunktet *versus* den ubehandlede, historiske gruppe blev foretaget ved hjælp af en Cox proportionel risiko regressions analyse. Patienter, der blev behandlet med Myozyme, udviste længerevarende overlevelse sammenlignet med overlevelsen i den ubehandlede historiske gruppe (se Tabel 2).

Tabel 2: Resultater for endepunkt overlevelse ved hjælp af Cox-regressionsmodel

Behandlede patienter	Historisk reference-komparator	Endepunkt	Ratio mellem behandlings-effekt og risiko	95 % konfidens-interval	p-værdi
N = 18	N = 42	Overlevelse	0,05	(0,015, 0,147)	< 0,0001
Bemærk: Resultaterne er fra en Cox proportionel risiko regressions analyse, der involverer behandling som en tidsvarierende kovariat samt alder ved diagnose og alder ved symptomdebut. Forsøgspersoner var 6 måneder eller yngre ved behandlingens start. Forsøgspersoner i den ubehandlede, historiske gruppe var født i 1993 eller senere.					

Ekkokardiografiske tegn på kardiomyopati blev forbedret som målt ved et fald i venstre ventrikelmasse (LVM). Efter 52 ugers behandling faldt LVM fra *baseline* hos alle 14 patienter med tilgængelige data og var inden for normalgrænserne hos 3 af 14 patienter. Efter det første år (64 til 130 uger) med behandling faldt LVM yderligere hos 8 patienter. Efter 104 ugers behandling var LVM-vurderingerne tilgængelige for 8 patienter, hvoraf værdien faldt til indenfor normalgrænserne hos 5.

Målt efter motorisk præstation i form af aldersækvivalente scorer på Alberta Infant Motor Scale (AIMS) opnåede syv af 18 patienter bedre motorisk funktion under studiet og kunne gå selv ved den sidste vurdering (med individuelle patientbehandlingsvarigheder fra 52 til 130 uger: gennemsnitlig opfølgningsperiode på 94 uger). Yderligere 4 patienter opnåede bedre motorisk funktion under studiet og kunne sidde selv ved den sidste vurdering (med individuelle patientbehandlingsvarigheder fra 78 til 130 uger: gennemsnitlig opfølgningsperiode på 110 uger), selvom de ikke kunne bruge benene. De resterende 7 patienter opnåede ingen klinisk signifikant forbedring i den motoriske funktion, eller de kunne ikke opretholde forbedringen og havde meget begrænset motorisk bevægelse ved den sidste vurdering (med individuelle patientbehandlingsvarigheder fra 52 til 142 uger: gennemsnitlig opfølgningsperiode på 103 uger).

Efter 52 ugers behandling havde 14 af 18 patienter (77,8 %) opnået vedligeholdelse eller forbedring i vægt/alder-percentilen (over 3. percentil), 14 af 15 patienter (93,3 %) var over den 3. percentil for højde, og 12 af 15 patienter (80,0 %) var over den 3. percentil for hovedomkreds. I det andet behandlingsår havde 15 af 17 patienter opnået en yderligere forbedring i vægt/alder-percentilen (med individuelle patientbehandlingsvarigheder fra 78 til 142 uger: gennemsnitlig opfølgningsperiode på 111 uger), 10 af 16 patienter havde opnået en yderligere forbedring i længde/alder-percentilen (med individuelle patientbehandlingsvarigheder fra 90 til 130 uger: gennemsnitlig opfølgningsperiode på 113 uger), og 11 af 15 patienter havde opnået en yderligere forbedring i hovedomkreds/alder-percentilen (med individuelle patientbehandlingsvarigheder fra 90 til 130 uger: gennemsnitlig opfølgningsperiode på 110 uger). Efter 104 ugers behandling havde alle 13 patienter med tilgængelige data opnået vedligeholdelse eller forbedring af vægt/alder-percentilen (over 3. percentil), alle

12 patienter med tilgængelige data var over den 3. percentil for højde, og alle 12 patienter med tilgængelige data var over den 3. percentil for hovedomkreds.

Analysen af virkning afslørede ingen forskelle af betydning mellem de 2 dosisgrupper med hensyn til overlevelse, overlevelse fri for invasiv ventilations-/respiratorbehandling, overlevelse uden nogen form for ventilationsbehandling, fald i LVM, forøgning i vækstparametre og opnåelse af motoriske milepæle. Baseret på disse resultater anbefales en dosis på 20 mg/kg hver anden uge.

Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen; klinisk studie med patientalder fra 6 måneder til 3,5 år

Et andet open-label studie vurderede ligeledes sikkerhed og virkning af Myozyme hos 21 patienter med hovedsagelig den atypiske form for Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen, der var fra 6 måneder til 3,5 år ved behandlingens start. Patienterne fik 20 mg/kg Myozyme én gang hver anden uge i 52 uger med undtagelse af 8 patienter, der fik 40 mg/kg efter mindst 26 ugers behandling. Efter 52 uger fortsatte alle patienter med behandling med en samlet varighed på op til mere end 3 år (168 uger med en median på 121 uger).

Det primære endepunkt for det pivotale studie var andelen af patienter, som var i live. Efter 52 ugers behandling var 16 af 21 patienter i live (76,2 %), som blev behandlet med Myozyme. Efter 104 ugers behandling var 14 af 21 patienter i live (66,7 %), og 1 patient var i live, men var trådt ud af studiet. Disse andele blev opretholdt indtil afslutningen af studiet (med individuelle patientbehandlingsvarigheder mellem 1 og 168 uger: gennemsnitlig opfølgningsperiode på 109 uger). I den ubehandlede, historiske gruppe var 5 af 47 patienter (10,6 %) med tilgængelige data i live ved alderen 30 måneder (2,5 år).

Overlevelsen hos de behandlede patienter blev sammenlignet med overlevelse hos en lignende historisk gruppe af ubehandlede forsøgspersoner ved hjælp af en Cox proportionel risiko regressions analyse (se Tabel 3).

Tabel 3: Resultater med overlevelse som endepunkt ved hjælp af Cox-regressionsmodel

Behandlede patienter	Historisk reference-komparator	Endepunkt	Ratio mellem behandlings-effekt og risiko	95 % konfidens-interval	p-værdi
N = 21	N = 48	Overlevelse	0,301	(0,112, 0,804)	0,0166
Bemærk: Resultaterne er fra en Cox proportionel risiko regressions analyse, der inkluderer behandling som en tidsvarierende kovariat samt alder ved diagnose og alder ved symptomdebut. Forsøgspersoner var fra 6 måneder til 3,5 år gamle ved behandlingens start. Forsøgspersoner i den ubehandlede, historiske gruppe var født i 1995 eller senere.					

Yderligere effektdata viste, at hos 16 patienter, der ikke modtog invasiv ventilationsbehandling ved *baseline*, var dette fortsat tilfældet for 7 patienter efter 104 ugers behandling. De 9 resterende patienter enten døde (5 patienter) eller blev afhængige af invasiv ventilationsbehandling (4 patienter). Alle 5 patienter, der modtog invasiv ventilationsbehandling ved *baseline*, havde fortsat brug for ventilationsbehandling igennem hele studiet (4 patienter overlevede efter uge 104, og en patient døde).

Efter 52 ugers behandling faldt LVM fra *baseline* hos alle 12 patienter med tilgængelige data, og værdien var inden for normalgrænserne hos 6 af 12 patienter. Efter det første år (58 til 168 uger) med behandling faldt LVM yderligere hos 9 af 12 patienter med tilgængelige data. Efter 104 uger med behandling var LVM-vurderingerne tilgængelige for 10 patienter, hvor værdien faldt til normalgrænserne for 9.

Efter 52 ugers behandling opnåede 3 af 8 patienter en forbedret motorisk funktion i forhold til *baseline* målt ved rå scorer og aldersækvivalente scorer fra *baseline* på AIMS. Seks af de 11 patienter med tilgængelige data fortsatte med at forbedre den motoriske funktion efter uge 52 (med individuelle

patientbehandlingsvarigheder fra 58 til 168 uger: gennemsnitlig opfølgningsperiode på 121 uger), herunder 3 ambulante patienter og 3 patienter, der kun kunne sidde ved det sidste besøg i studiet. De resterende 5 patienter udviste ingen signifikant ændring i den motoriske funktion efter uge 52 (med individuelle patientbehandlingsvarigheder fra 104 til 168 uger: gennemsnitlig opfølgningsperiode på 140 uger), herunder 4 patienter uden signifikant motorisk funktion i nogen af de positioner, der blev vurderet, og 1 patient, der kun kunne sidde ved det sidste besøg i studiet.

Langt størstedelen af patienter med Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen, der blev behandlet med Myozyme, udviste forbedring i hjertefunktion samt stabilisering eller forbedring af vækstparametre. Det motoriske og respiratoriske respons på behandling har imidlertid varieret mere. Patienter med Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen, der udviste motorisk forbedring, havde større opretholdelse af motorisk funktion og lavere glykogenindhold i quadriceps-musklen ved *baseline*. Det er bemærkelsesværdigt, at en højere andel af patienter med bedre motoriske resultater viser stabilitet eller forbedring i vækstparametre (vægt), medens størstedelen af patienter uafhængigt af deres motoriske resultater eller *baseline*-funktioner udviser reversibilitet af kardiomyopati som målt ved ændringer i LVM Z-score.

Betragtet som helhed tyder data på, at tidlig diagnose og behandling på et tidligt stadium af sygdommen kan være kritisk for at opnå det bedste resultat hos disse patienter med debut i spædbørnsalderen.

Immuntoleranceinduktion - Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen (IOPD)

Anvendelse af ITI og alglucosidase alfa er blevet undersøgt i 1 klinisk studie og en retrospektiv journalgennemgang af patienter, som var naive overfor enzymerstatningsterapi ved behandlingsstart og 1 klinisk studie med patienter, der allerede fik alglucosidase alfa, da ITI initieredes.

En retrospektiv journalgennemgang ved Duke Center identificerede 21 CRIM-negative IOPD-patienter, hvoraf 19 patienter var enzymerstatningsterapi-naive, da ITI initieredes. Af de 21 patienter overlevede 16 til og med studiets afslutning med en median tid fra initiering af enzymerstatningsterapi til sidste evaluering på 44,6 måneder (interval: 5,7 til 105,47); 5 patienter døde på grund af respirationssvigt og sygdomsprogression, og de var alle enzymerstatningsterapi-naive ved initiering af enzymerstatningsterapi+ITI-behandling. Yngre patienter, som blev diagnosticeret og behandlet tidligt og som fik ITI samtidig med at enzymerstatningsterapi blev initieret, viste en tendens til bedre overlevelseshastighed end patienter, der blev behandlet med et lignende regime men i en senere alder. Studiedata viste, at profylaktisk ITI forebygger eller reducerer forekomsten af antistoffer mod alglucosidase alfa over tid, hvilket kan opretholde de kliniske fordele ved enzymerstatningsterapi og forbedre overlevelsen hos CRIM-negative IOPD-patienter.

Sent debuterende Pompes sygdom; pivotalt klinisk studie

Sikkerheden og virkningen af Myozyme blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 90 patienter med sent debuterende Pompes sygdom i alderen 10 – 70 år ved start af behandlingen. Ingen af patienterne havde tidligere fået enzymsubstitutionsbehandling. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 og fik 20 mg/kg Myozyme (n = 60) eller placebo (n = 30) én gang hver anden uge i 78 uger (18 måneder).

Studierne af det ekstra primære effektparameter omfattede gangdistance (meter) på 6 minutter (6-minute walk test, 6MWT) og FVC (forced vital capacity) % forventet i siddende stilling. Efter 78 uger udviste de patienter, der blev behandlet med Myozyme, forbedring i gang distance (målt med 6MWT) og stabilisering af lungefunktionen (målt med FVC % forventet) sammenlignet med de placebobehandlede patienter. Gang distancen på 6 minutter steg med en median på 15,0 meter for Myozyme-behandlede patienter og faldt med en median på 7,5 meter for placebobehandlede patienter, hvilket tyder på en statistisk signifikant behandlingseffekt af Myozyme sammenlignet med placebo (p = 0,0283). Den forventede procentvise FVC ændredes med en median på 0,0 for Myozyme-behandlede patienter og faldt med en median på 3 % for placebobehandlede patienter, hvilket tyder på en statistisk signifikant behandlingseffekt (p = 0,0026). Resultaterne er vist i Tabel 4.

Tabel 4. Ændring fra *baseline*: effektudfald i det placebokontrollerede studie

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
6-minute walk test-distance (meter)			
Baseline inden behandling	Middel ± sd. median	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Uge 78/sidste observation	Middel ± sd. median	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Ændring fra baseline til uge 78/sidste observation*	Middel ± sd. median	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Wilcoxon-Mann-Whitney-test	p-værdi	0,0283	
Forced vital capacity (procentdel af forventet normalværdi)			
Baseline inden behandling	Middel ± sd. median	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Uge 78/sidste observation	Middel ± sd. median	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Ændring fra baseline til uge 78/sidste observation*	Middel ± sd. median	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Wilcoxon-Mann-Whitney-test	p-værdi	0,0026	
*Én patient, som ikke havde nogen data efter <i>baseline</i> , blev ekskluderet fra analyserne.			

Sent debuterende Pompes sygdom; andre kliniske studier og analyser

Fire uafhængige investigator-initierede, åbne, enkeltarmede kliniske studier blev udført med Myozyme:

- Et studie i Holland inkluderede 102 sent debuterende patienter med en gennemsnitlig opfølgning på 5 år (60 måneder).
- Et studie i Italien inkluderede 74 sent debuterende patienter med op til 48 måneders opfølgning.
- Et studie i Tyskland inkluderede 38 sent debuterende patienter med 36 måneders opfølgning.
- Et studie i Holland inkluderede 69 sent debuterende patienter med en gennemsnitlig opfølgning på 23 måneder.

Disse fire studier med Myozyme viste stabilisering eller forbedring af motoriske funktioner og stabilisering af lungefunktionen i op til 5 år i studiet, der blev udført i Holland med 102 sent debuterende patienter.

I det ovennævnte beskrevne hollandske studie hos 69 patienter med sent debuterende Pompes sygdom viste Myozyme en forbedring af muskelstyrken. Muskelstyrken blev dog kun forbedret hos patienter, der ikke var afhængige af kørestol, og hos patienter med mindre udtalt muskelsvaghed.

Forbedring af muskelstyrken kunne bekræftes i op til 5 år i studiet, der blev udført i Holland med 102 sent debuterende patienter.

I to andre open-label kliniske studier med Myozyme med 24 måneders opfølgning udviste ti patienter med sent debuterende Pompes sygdom (moderat til svær motorisk svækkelse og assisteret ventilation) en variabel respons på målinger af motorisk funktion og lungefunktion, hovedsagelig i form af beskedne forbedringer (AGLU03105, AGLU04107).

Et open-label klinisk studie vurderede sikkerhed og virkning for Myozyme hos 5 patienter med sent debuterende Pompes sygdom, der var fra 5 til 15 år ved behandlingens start (AGLU02804). Patienterne fik 20 mg/kg Myozyme én gang hver anden uge i 26 uger. Alle patienter var fuldt oppegående, og kun en af patienterne havde behov for respiratorstøtte (1 patient krævede ikke-invasiv

ventilation om natten). Af de 3 patienter med signifikant pulmonal påvirkning ved *screening/baseline* (procenten for "predicted forced vital capacity" (FVC) i siddende stilling varierede fra 58 – 67 %), udviste 2 klinisk betydelige forbedringer i FVC (+11,5 % og +16,0 %) i siddende stilling ved uge 26. Vurdering af motorisk funktion gav uensartede resultater.

10 patienter med fremskreden sent debuterende Pompes sygdom (dvs. 10/10 bundet til kørestol og 9/10 afhængig af ventilationsbehandling) i alderen 9 – 54 år blev behandlet i "expanded access" behandlingsprogrammer med alglucosidase alfa 20 – 40 mg/kg én gang hver anden uge i perioder af forskellig varighed på mellem 6 måneder og 2,5 år. De pulmonale fordele, der blev observeret hos patienter, omfattede en klinisk betydelig forbedring af FVC på 35 % hos 1 patient og signifikante reduktioner i antal timer med ventilationsstøtte hos 2 patienter. Behandlingens fordele på motorisk funktion omfattede generhvervelse af tabte motoriske færdigheder, blev observeret hos nogle patienter. Kun 1 patient blev fri for kørestol. I denne gruppe patienter er et variabelt respons også set med hensyn til motorisk funktion.

Sent debuterende Pompes sygdom; patient-rapporterede resultater

En undersøgelse af Pompes sygdom fra *International Pompe Association (IPA)/Erasmus Medical Center* (Holland) havde til formål at undersøge Myozymes indflydelse på forskellige patient-rapporterede resultater, som blev indsamlet årligt:

- Myozyme reducerede signifikant risikoen for at blive afhængig af kørestol: på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af opfølgningsperioden var kørestolsafhængighed mindre sandsynlig hos patienter, der blev behandlet for sent debuterende Pompes sygdom (LOPD), end hos ubehandlede patienter (*hazard ratio*: 0,36; 95 % KI: 0,17; 0,75 i et studie med 198 egnede patienter med en gennemsnitlig opfølgningsperiode på 5 år). Der blev ikke påvist nogen effekt på respirationsstøtte i studiet.
- Efter 3 års behandling med Myozyme hos 163 voksne patienter forbedredes den gennemsnitlige score på *Fatigue Severity Scale (FSS)* signifikant med 0,13 point pr. år ($p < 0,001$), hvilket tyder på, at behandling medvirkede til at reducere træthed i studiet. Inden behandling med Myozyme (gennemsnitlig opfølgningsperiode på 4 år) var gennemsnitlig FSS-score stabil ved ca. 5,3 point.
- Myozyme medførte forbedring og stabilisering af helbredsrelateret livskvalitet og deltagelse hos 174 voksne patienter med en gennemsnitlig opfølgningsperiode på 4 år (interval 0,5 – 8) både før og under behandlingen.
 - Efter en nedgang før behandling (-0,73 point pr. år (sp/år); 95 % KI: -1,07; -0,39) forbedredes målene for den fysiske helbreds-komponent (*Physical Component Summary*) hos SF36-patienter i den patientrapporterede undersøgelse i de første 2 års behandling med Myozyme (1,49 sp/år; 95 % KI: 0,76; 2,21) og forblev herefter stabile.
 - Efter en nedgang før behandling (-0,49 sp/år; 95 % KI: -0,64; -0,34) stabiliseredes *Rotterdam Handicap Scale (RHS)* under behandling med Myozyme (-0,02 sp/år; 95 % KI: -0,17; 0,13).

Slutteligt blev påvirkningen af Myozyme-behandlingen på dagligdagsaktiviteter målt på *Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT)* skalaen hos 102 voksne patienter med LOPD i et prospektivt studie af 5 års varighed udført i Holland. Sammenlignet med *baseline* forbedredes R-PACT-scoren med 3,6 procentpoint ($p = 0,004$) ved 5 års behandling, hvilket viste Myozymes fordel hos disse patienter.

"Pompe Registry"

Læger eller andre sundhedspersoner opfordres til at registrere patienter, der får diagnosen Pompes sygdom på www.registrynxt.com. Patientdata indsamles anonymt i dette register. Formålet med dette "Pompe Registry" er at forbedre forståelsen af Pompes sygdom og overvåge patienterne og deres respons på enzymerstatningsbehandling over tid med det endelige mål at forbedre de kliniske resultater for disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen

I et pivotalt studie med 18 patienter blev farmakokinetikken for alglucosidase alfa vurderet hos 15 patienter med Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen (alle under 6 måneder ved behandlingens start), der modtog doser på hhv. 20 mg/kg eller 40 mg/kg alglucosidase alfa som en ca. 4 til 6,5 timers infusion.

Fordeling og elimination

Efter første og sjette infusion af Myozyme, varierede gennemsnitlige plasmakoncentrationer ($C_{\max}$) fra 178,2 til 263,7 $\mu\text{g/ml}$ for grupperne, der fik henholdsvis 20 mg/kg og 40 mg/kg doser.

Gennemsnitsarealet under kurven for plasmakoncentration-tid (AUC_{∞}) varierede fra 977,5 til 1.872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ for 20 mg/kg og 40 mg/kg dosis. Gennemsnitlig plasmaclearance (CL) var 21,4 ml/t/kg og gennemsnitlig distributionsvolumen ved steady state (V_{ss}) var 66,2 ml/kg for begge dosisgrupper med lille variation mellem patienterne på henholdsvis 15 % og 11 %. Gennemsnitlig plasmahalveringstid ($t_{1/2}$) var 2,75 timer for de to dosisgrupper.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken var dosisproportional og ændrede sig ikke over tid.

Farmakokinetikken for alglucosidase alfa blev også vurderet i et separat studie med 21 patienter med Pompes sygdom med debut i spædbørnsalderen (alle mellem 6 måneder og 3,5 år ved behandlingsstart), der modtog doser på 20 mg/kg alglucosidase alfa. Hos 12 patienter med tilgængelige data svarede AUC_{∞} og $C_{\max}$ ca. til dem, der blev observeret for 20 mg/kg dosisgruppen i pivotaltstudiet. En $t_{1/2}$ på ca. 2 – 3 timer var også tilsvarende i denne gruppe patienter.

Sent debuterende Pompes sygdom

Farmakokinetikken for alglucosidase alfa blev vurderet i et studie med 5 patienter med sent debuterende Pompes sygdom i alderen 6 – 15 år, der modtog 20 mg/kg Myozyme én gang hver anden uge. Der var ingen forskel på den farmakokinetiske profil for alglucosidase alfa hos disse unge patienter med sen sygdomsdebut sammenlignet med patienter med sygdom, der debuterede i spædbørnsalderen.

Farmakokinetikken for alglucosidase alfa blev undersøgt i en populationsanalyse på 32 patienter med sent debuterende Pompes sygdom, fra det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studie. Patienterne var i alderen 21 til 70 år og fik Myozyme 20 mg/kg én gang hver anden uge. AUC og $C_{\max}$ var identiske ved besøgene i uge 0, 12 og 52, hvilket tyder på, at farmakokinetikken for alglucosidase alfa ikke var tidsafhængig (Tabel 5).

Fordeling og elimination

Tabel 5: Farmakokinetikken for alglucosidase alfa efter en enkelt dosis og efter 12 og 52 ugers behandling

Parameter	Uge 0	Uge 12	Uge 52
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1.000
CL (ml/t/kg)	$8,1 \pm 1,8$	$8,9 \pm 2,3$	$8,2 \pm 2,4$
V_{ss} (ml/kg)	904 ± 1.158	919 ± 1.154	896 ± 1.154
Effektiv halveringstid (t)	$2,4 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,4$

Der var begrænset evidens for, at IgG-antistoffer over for alglucosidase alfa påvirkede farmakokinetikken. Højere middelclearance, lavere middel- AUC_{∞} og lavere middel- $C_{\max}$ blev observeret hos 5 patienter, der blev testet positive for hæmning af den cellulære optagelse af enzym. Der var dog ingen tilsyneladende sammenhæng mellem hæmningen af optagelsen og de ekstra primære effektendepunkter (se pkt. 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter enkeltdosis og gentagne doser. Der blev ikke observeret nogen betydelige negative fund for så vidt angår den embryoføtale udvikling i et embryoføtal studie af mus og kaniner, og der blev ikke observeret nogen signifikante negative fund i et studie af fertiliteten og den tidlige embryonale udvikling hos mus. I studiet af den embryoføtale udvikling hos kaniner blev der observeret en behandlingsrelateret forøgelse af incidensen af aborter og tidlig fødsel efter administration af Myozyme (10 – 40 mg/kg/dag) med samtidig administration af diphenhydramin. Denne effekt kunne delvist tilskrives maternal toksicitet, da der blev observeret et markant fald i indtagelsen af føde og en stigning i legemsvægt.

Intravenøs administration af 40 mg/kg Myozyme en gang hver anden dag hos mus, ved samtidig administration med diphenhydramin, fra organogeneseperioden til og med diegivning medførte en stigning i dødeligheden af afkom i diegivningsperioden. Der blev ikke set andre virkninger for de øvrige evaluerede parametre, inklusive kliniske observationer eller øgning i kropsvægt i F1-generationen af kullet. Der opstod ingen effekt på kønsmodning, indlæring, hukommelsen eller evnen til at producere endnu en generation hos mus fra F1-generationen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339)
Dinatriumphosphatheptahydrat (E339)
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter fortynding anbefales det, at produktet anvendes omgående. Kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding er dog påvist i 24 timer ved 2 til 8 °C ved opbevaring beskyttet mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 mg pulver i et hætteglas (Type 1 glas) med en prop (silikonebelagt butyl) og en forsegling (aluminium) med vippehætte (plast). Pakningsstørrelser á 1, 10 eller 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Myozyme skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker, derefter fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion, og derefter administreres ved intravenøs infusion. Rekonstituering og fortynding skal udføres i henhold til regler for god praksis, især med hensyn til aseptiske aspekter.

På grund af produktets proteinagtige natur kan der forekomme partikeldannelse i den rekonstituerede opløsning og de endelige infusionsposer. Der bør derfor anvendes et 0,2 mikron in-line filter med lav proteinbinding ved administrationen. Det er påvist, at brug af et 0,2 mikron in-line filter fjerner synlige partikler og ikke medfører betydende tab af protein eller aktivitet.

Beregn antal hætteglas, der skal rekonstitueres, på basis af den enkelte patients doseringsplan (mg/kg), og tag de nødvendige hætteglas ud af køleskabet, så de kan nå op på stuetemperatur (ca. 30 minutter). Hvert enkelt hætteglas Myozyme kun til engangsbrug.

Brug aseptisk teknik

Rekonstituering

Hvert 50 mg hætteglas Myozyme rekonstitueres med 10,3 ml vand til injektionsvæske. Tilsæt vand til injektionsvæsker ved langsomt, dråbevist langs hætteglassets side og ikke direkte ned i den frysetørrede kage. Vip og rul hvert hætteglas forsigtigt. Hætteglasset må ikke vendes, hvirvles eller rystes. Den rekonstituerede mængde er 10,5 ml indeholdende 5 mg/ml, og fremstår som en klar, farveløs til lysegul opløsning, der kan indeholde partikler i form af tynde, hvide tråde eller gennemsigtige fibre. Udfør straks en inspektion af de rekonstituerede hætteglas for partikler og misfarvning. Hvis der ved omgående inspektion observeres andre fremmedlegemer end dem, der er beskrevet ovenfor, eller hvis opløsningen er misfarvet, må den ikke bruges. Den rekonstituerede opløsnings pH-værdi er ca. 6,2.

Efter rekonstituering anbefales det straks at fortynde hætteglassene (se nedenfor).

Fortynding

Ved rekonstituering som ovenfor indeholder den rekonstituerede opløsning i hætteglasset 5 mg alglucosidase alfa pr. ml. Den rekonstituerede mængde muliggør nøjagtig udtagning af 10,0 ml (svarende til 50 mg) fra hvert hætteglas. Denne skal derefter fortyndes yderligere som følger: Udtag langsomt den rekonstituerede opløsning fra hvert hætteglas, til mængden til patientens dosis er udtaget. Den anbefalede endelige koncentration af alglucosidase i infusionsposen varierer fra 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Fjern luftrum i infusionsposen. Udtag også en mængde på 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske, der svarer til mængden af rekonstitueret Myozyme. Injicer langsomt den rekonstituerede Myozyme direkte i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske. Vend eller masser forsigtigt infusionsposen for at blande den fortyndede opløsning. Infusionsposen må ikke rystes eller bevæges for meget.

Den endelige infusionsopløsning bør administreres så tæt på klargøringstidspunktet som muligt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/333/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 29. marts 2006

Dato for seneste fornyelse: 21. februar 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner i hvert medlemsland, hvor alglucosidase alfa markedsføres, som forventes at ordinere, udlevere og administrere alglucosidase alfa, får udleveret følgende uddannelsespakke, der skal formidles gennem professionelle organer:

- Sikkerhedsinformationspakke til sundhedspersoner
- Hjemmeinfusionsvejledning til sundhedspersoner

Sikkerhedsinformationspakken til sundhedspersoner skal indeholde følgende vigtige elementer:

- Uddannelsesmateriale, der understøtter sundhedspersoner i håndteringen af følgende sikkerhedsbetyrninger: Infusionsrelaterede reaktioner, herunder overfølsomhed og

anafylaktiske reaktioner, med eller uden udvikling af IgG- og IgE-antistoffer; immunmedierede reaktioner og immunogenicitet, der fører til tab af respons (høje vedvarende IgG-antistoftitre og/eller neutraliserende antistoffer).

- Anbefalinger vedrørende tests:
 - Indsamling af *baseline*-serumprøver før den første infusion tilskyndes på det kraftigste.
 - Immunglobulin G (IgG)-antistoftitre bør overvåges regelmæssigt, og IgG anti-lægemiddel antistof (ADA)-test bør overvejes, hvis patienterne ikke reagerer på behandlingen.
 - Behandlede patienter kan blive testet for inhibitoriske antistoffer, hvis de oplever en nedsættelse i klinisk fordel på trods af fortsat behandling med Myozyme.
 - Bivirkningsstyrede immunologiske tests, herunder IgG og immunglobulin E (IgE) ADA, bør overvejes hos patienter med risiko for allergisk reaktion.
 - Bivirkningsstyrede immunologiske tests bør også overvejes hos patienter, som oplever moderate/svære eller tilbagevendende infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er), der tyder på overfølsomhedsreaktioner, anafylaktiske reaktioner.
- Test-praktikaliteter vedrørende testtydelser og kontaktoplysninger
 - Beskrivelse af testtydelserne: Tilgængelige tests, indikation for test, prøvetype, hyppighed af test, indsamlingstid.
 - Testprocedure: Diagram, der opsummerer hovedtrinene for sundhedspersoner, der anmoder om særlige testtydelser.

Hjemmeinfusionsvejledningen til sundhedspersoner indeholder følgende vigtige sikkerhedsoplysninger til støtte for sundhedspersoner (der ordinerer og/eller administrerer Myozyme) i behandlingen af patienter, der får Myozyme i hjemmet.

- **Information til sundhedspersoner, der ordinerer Myozyme**
 - Krav til og tilrettelæggelse af hjemmeinfusion, herunder udstyr, forbehandling og akut behandling
 - Kriterier for at beslutte berettigelse til hjemmeinfusion
- **Information til sundhedspersoner, der administrerer Myozyme**
 - Medicinsk vurdering af patienten før administration af hjemmeinfusionen
 - Krav til og tilrettelæggelse af hjemmeinfusionen, herunder udstyr, forbehandling og akut behandling
 - Detaljer om klargøring og administration af Myozyme, herunder alle trin i forberedelse, rekonstitution, fortynding og administration
 - Oplysninger om tegn og symptomer relateret til infusionsrelaterede reaktioner og anbefalede tiltag til behandling af bivirkninger, når der opstår symptomer

Hjemmeinfusionsvejledning til patienter/omsorgspersoner

Vejledningen til patienter/omsorgspersoner indeholder følgende vigtige sikkerhedsoplysninger:

- Information om tegn og symptomer relateret til IAR'er og de anbefalede handlinger til håndtering af bivirkningerne, når symptomerne opstår.
- En infusionsdagbog, som kan bruges til at registrere infusionerne og dokumentere eventuelle produktrelaterede infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er), herunder allergiske overfølsomhedsreaktioner før, under og efter infusionen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Myozyme 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Alglucosidase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 50 mg alglucosidase alfa.

Efter rekonstituering indeholder opløsningen 5 mg alglucosidase alfa/ml og efter fortynding varierer koncentrationen fra 0,5 mg til 4 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler:

Mannitol (E421)

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339)

Dinatriumphosphatseptahydrat (E339)

Polysorbat 80 (E433)

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas

pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

10 hætteglas

pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

25 hætteglas

pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter fortynding anbefales øjeblikkelig brug. Kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding er dog påvist i 24 timer ved 2 til 8 °C ved opbevaring på et mørkt sted.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Alt ubrugt produkt skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Etiket på hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Myozyme 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Alglucosidase alfa
Intravenøs brug efter rekonstituering og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg

6. ANDET

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Sanofi B.V.-NL

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Myozyme 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Alglucosidase alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Myozyme
3. Sådan får De Myozyme
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Myozyme bruges til behandling af voksne, børn og unge i alle aldre, som har en bekræftet diagnose på Pompes sygdom.

Personer med Pompes sygdom har lave niveauer af et enzym, der kaldes for alfa-glukosidase. Dette enzym hjælper kroppen med at regulere niveauerne af glykogen (en form for kulhydrat). Glykogen giver kroppen energi, men ved Pompes sygdom kan glykogenniveauerne blive for høje.

Myozyme indeholder et kunstigt enzym, der kaldes for alglucosidase alfa. Myozyme kan erstatte det naturlige enzym, som mangles ved Pompes sygdom.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Myozyme

Brug ikke Myozyme:

Hvis De har oplevet livstruende allergiske (overfølsomheds) reaktioner over for alglucosidase alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i Myozyme (angivet i punkt 6.), og forsøg på ny indgivelse af lægemidlet ikke har været tilfredsstillende. Symptomer på livstruende, allergiske reaktioner inkluderer, men er ikke begrænset til, lavt blodtryk, meget hurtig hjerterefrekvens (puls), besværet åndedræt, opkastning, opsvulmet ansigt, nældefeber eller udslæt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis De bliver behandlet med Myozyme, kan De eventuelt opleve en såkaldt infusionsrelateret reaktion, når De får lægemidlet eller i timerne efter infusionen. En sådan reaktion indbefatter forskellige symptomer såsom lavt blodtryk, ubehag i brystet, strammende fornemmelse omkring halsen, hævelse af ansigtet, læberne eller tungen (angioødem), nældefeber (urticaria), svimmelhed, udslæt, hudkløe, kvalme, opkastning, hoste og bronkospasme (se punkt 4 for at se en oversigt over alle infusionsrelaterede reaktioner). En infusionsrelateret reaktion kan sommetider være meget alvorlig. Hvis De oplever en sådan reaktion, **skal De omgående fortælle det til Deres læge**. De skal muligvis have et eller flere lægemidler inden behandlingen for at forhindre en allergisk reaktion (f.eks. antihistaminer og/eller kortikosteroider) eller febernedsættende lægemidler (antipyretika). I flere studier har læger brugt lægemidler til at undertrykke immunsystemet med henblik på at reducere dannelsen af antistoffer. Da De har Pompes sygdom, er der en risiko for, at De får en svær

infektion i luftvejene eller lungerne. Denne risiko kan stige yderligere, hvis De får lægemidler til at undertrykke immunsystemet.

Hvis De oplever alvorlige sår på huden, skal De fortælle det til Deres læge. Hvis De oplever, at Deres ben hæver, eller De får generelle hævelser, skal De fortælle det til Deres læge. Deres læge bør overveje at afbryde behandlingen med Myozyme og iværksætte passende behandling. Deres læge bør vurdere fordele og ulemper ved at starte behandling med Myozyme igen.

Brug af andre lægemidler sammen med Myozyme

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der er begrænsede erfaringer med brug af Myozyme til gravide. Der bør ikke bruges Myozyme under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Tal med lægen, hvis De ammer. Der er begrænset erfaring, som tyder på, at Myozyme udskilles i modermælken i meget små mængder. Man forventer derfor ikke nogen virkninger på spædbarnet, der ammes. Amning under behandlingen kan derfor overvejes. Som forebyggende foranstaltning, kan De tale med Deres læge om, at amningen skal afbrydes i de første 24 timer efter hver dosis Myozyme. Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle kort efter infusion af Myozyme, fordi De kan opleve svimmelhed, søvnighed, rysten og/eller lavt blodtryk.

Myozyme indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får De Myozyme

Myozyme gives til Dem under overvågning fra en læge, der har kendskab til behandlingen af Pompes sygdom.

Den dosis, De modtager, er baseret på Deres kropsvægt. Den anbefalede dosis af Myozyme er 20 mg pr. kg kropsvægt. Lægemidlet gives til Dem hver anden uge.

Hjemmeinfusion

Din læge kan beslutte, at du kan få infusion af Myozyme i hjemmet, hvis det er sikkert og bekvemt at gøre det. Hvis du får en bivirkning under infusionen af Myozyme, kan din omsorgsperson stoppe infusionen og påbegynde medicinsk behandling.

Brug til børn og unge

Den anbefalede dosis Myozyme til børn og unge er den samme som til voksne.

Anvisninger vedrørende korrekt anvendelse

Myozyme gives gennem et drop i en vene (ved intravenøs infusion). Det leveres som et pulver, der blandes med sterilt vand, inden det gives.

Hvis De har fået for meget Myozyme

Hvis De får Myozyme i en højere dosis eller med en højere infusionshastighed end anbefalet, kan De opleve infusionsrelaterede reaktioner. Sådanne reaktioner kan inkludere symptomer som:

- blålig farvning af huden og læber på grund af iltmangel i kropsvæv, hurtigere hjerterytme, hjertebanken
- problemer med at trække vejret, hoste
- svimmelhed, hovedpine, smagsforstyrrelser

- højt blodtryk, hedeure
- hævelse af tungen, opkastning, diarré, kvalme
- brystmerter, ubehag i brystet, følelse af snæverhed i halsen, feber, kulderystelser, kuldefølelse, rødme på infusionsstedet
- muskelsmerter
- rødmen i huden

Hvis De oplever sådan en reaktion, skal De straks fortælle det til Deres læge (se punkt 2). Hastigheden af Deres infusion vil blive sat ned eller infusionen vil midlertidigt blive afbrudt, og De kan modtage passende korrigerende behandling.

Hvis De har glemt at bruge Myozyme

Kontakt Deres læge, hvis De har sprunget en infusion over.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger blev hovedsageligt observeret, mens patienterne fik lægemidlet eller kort tid derefter ("infusionsrelaterede reaktioner"). Nogle af disse infusionsrelaterede bivirkninger var alvorlige eller livstruende. Der er indberettet livstruende reaktioner, herunder meget alvorlige generelle, allergiske reaktioner og anafylaktisk shock, hos nogle patienter. Symptomer på sådanne reaktioner omfatter lavt blodtryk, meget hurtig hjerterefrekvens (puls), besværet åndedræt, opkast, opsvulmet ansigt, læber eller tunge, nældefeber eller udslæt. Nogle patienter har oplevet infusionsrelaterede bivirkninger i form af influenza-lignende symptomer, som varede nogle få dage efter indgivelse af infusionen.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis De oplever en sådan reaktion. De skal muligvis have et eller flere lægemidler inden De får Myozyme for at forhindre en allergisk reaktion (f.eks. antihistaminer og/eller kortikosteroider) eller febernedsættende lægemidler (antipyretika).

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Nældefeber
- Udslæt
- Hurtigere hjerterytme
- Rødmen i ansigt
- Feber eller forhøjet kropstemperatur
- Hoste
- Hurtigere vejrtrækning
- Opkastning
- Lavt iltniveau i blodet

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Bleghed
- Forøget eller for højt blodtryk
- Blålig misfarvning af huden
- Kulderystelser
- Uro
- Skælven
- Hovedpine
- Prikken
- Smerte eller lokal reaktion på stedet, hvor droppet indføres
- Svimmelhed
- Irritation

- Kløende hud
- Opkastningsfornemmelse
- Hævelse i ansigtet eller halsen eller kraftig kombineret hævelse i ansigt, hals og tunge på grund af en kraftig allergisk reaktion
- Hævelse af arme og ben
- Kvalme
- Ubehag i brystet
- Følelse af snæverhed i halsen
- Diarré
- Træthed
- Muskelsmerter
- Muskelspasmer
- Alvorlige sår i huden
- Rødmen i huden

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- Hævelse omkring øjnene
- Astma
- Unormale vejrtrækningslyde, herunder en fløjtende lyd
- Problemer med at trække vejret (herunder stakåndethed)
- Kolde lemmer (f.eks. hænder og fødder)
- Nedsat eller lavt blodtryk
- Forsnævring af blodkarrene med nedsat blodgennemstrømning til følge
- Pludselig sammentrækning af bronkier, hvilket indskrænker luftpassagen ind og ud af lungerne (bronkospasme)
- Varm fornemmelse
- Kuldefølelse
- Almen utilpashed
- Svaghedsfølelse
- Søvnighed
- Besvimelse
- Brændende fornemmelse
- Øget svedtendens
- Øjne, der løber
- Plettet hud
- Rastløshed
- Hvæsende vejrtrækning
- Halsirritation
- Iltmangel i kropsvæv
- Langsommere hjerterytme
- Hjertestop
- Kraftig hjertebanken, der kan være hurtig eller uregelmæssig
- Brystmerter (ikke i hjertet)
- Betændelse i membranen der dækker øjeæblet og øjenlåget
- Mavesmerter
- Fordøjelsesproblemer
- Synkebesvær
- Ledsmerter
- Midlertidigt ophør eller pludselig standsning af vejrtrækning
- Proteintab via urinen
- Nefrotisk syndrom: hævede ben, generel hævelse og proteintab via urinen
- Hævelse og fortykkelse af huden på infusionsstedet i tilfælde af lækage af produktet uden for blodåren.
- Røde håndflader

- Forbigående misfarvning af huden
- Rødme på infusionsstedet
- Nældefeber (udslæt) på infusionsstedet
- Kløe på infusionsstedet
- Blærer

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Efter fortynding anbefales øjeblikkelig brug. Kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding er dog blevet påvist i 24 timer ved 2 til 8 °C, hvis det opbevares på et mørkt sted.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Myozyme indeholder:

-Aktivt stof: alglucosidase alfa. 1 hætteglas indeholder 50 mg alglucosidase alfa. Efter rekonstituering indeholder opløsningen 5 mg alglucosidase alfa pr. ml og efter fortynding varierer koncentrationen fra 0,5 mg til 4 mg/ml.

-Øvrige indholdsstoffer:

- mannitol (E421),
- natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339)
- dinatriumphosphatheptahydrat (E339)
- polysorbat 80 (E433).

Udseende og pakningsstørrelser

Myozyme er et pulver til koncentrat til infusion, opløsning (i et hætteglas (50 mg/hætteglas). Hver pakning indeholder 1, 10 eller 25 hætteglas). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Pulveret er hvidt til off-white. Efter rekonstituering er det en klar, farveløs til lysegul opløsning, der kan indeholde partikler. Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233086 111

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

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

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Sverige

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

Κύπρος

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om Myozyme på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Anvisninger vedrørende anvendelsen – rekonstituering, fortynding og administration

Myozyme skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker. Derefter fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion og til sidst administreres ved intravenøs infusion. Rekonstituering og fortynding skal udføres i overensstemmelse med reglerne for god praksis, især af hensyn til det aseptiske aspekt.

På grund af produktets proteinagtige beskaffenhed kan der opstå partikeldannelse i den rekonstituerede opløsning og de endelige infusionsposer. Derfor bør et 0,2 mikron in-line-filter med lav proteinbinding anvendes ved administrationen. Det er påvist, at anvendelsen af et 0,2 mikron in-line-filter fjerner synlige partikler og ikke medfører nævneværdigt tab af protein eller aktivitet.

Beregn det antal hætteglas, der skal rekonstitueres, på basis af den enkelte patients doseringsregimen (mg/kg) og tag det nødvendige antal hætteglas ud af køleskabet, så de kan komme op på stuetemperatur (cirka 30 minutter). Hvert hætteglas med Myozyme kun beregnet til engangsbrug.

Anvend aseptisk teknik**• Rekonstituering**

Hvert 50 mg hætteglas med Myozyme rekonstitueres med 10,3 ml vand til injektionsvæsker ved hjælp af en sprøjte med en nålediameter, der ikke overstiger 20 gauge. Tilsæt vand til injektionsvæsker langsomt, dråbevist ned langs siden af hætteglasset og ikke direkte ned i den frysetørrede kage. Vip og rul hvert hætteglas forsigtigt. Hætteglasset må ikke vendes, hvirvles eller rystes. Den rekonstituerede mængde er 10,5 ml, der indeholder 5 mg enzym/ml. Produktet fremstår som en klar, farveløs til lysegul opløsning, der kan indeholde partikler i form af tynde, hvide tråde eller gennemsigtige fibre. Inspicer straks de rekonstituerede hætteglas for partikler og misfarvning. Hvis der ved omgående inspektion observeres andre fremmedlegemer end beskrevet ovenfor, eller hvis opløsningen er misfarvet, må den ikke anvendes. Den rekonstituerede opløsnings pH-værdi er ca. 6.2.

Efter rekonstituering anbefales det straks at fortynde hætteglassene (se nedenfor).

• Fortynding

Efter rekonstituering som angivet ovenfor indeholder den rekonstituerede opløsning i hætteglasset 5 mg alglucosidase alfa pr. ml. Den rekonstituerede mængde muliggør nøjagtig udtagning af 10,0 ml (svarende til 50 mg) fra hvert hætteglas. Denne skal så fortyndes yderligere på følgende måde: Udtag

langsomt den rekonstituerede opløsning fra hvert hætteglas, til mængden til patientens dosis er udtaget ved hjælp af en sprøjte med en nålediameter, der ikke overstiger 20 gauge. Den anbefalede, endelige koncentration alglucosidase i infusionsposen varierer fra 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Fjern lufrummet i infusionsposen. Fjern også en lige så stor mængde 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion, som vil blive erstattet med rekonstitueret Myozyme. Injicer langsomt den rekonstituerede Myozyme direkte i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsningen til injektion. Vend eller masser forsigtigt infusionsposen for at blande den fortyndede opløsning. Infusionsposen må ikke rystes eller bevæges for meget.

Den endelige infusionsopløsning skal administreres så tæt på klargøringstidspunktet som muligt.

Ikke anvendt produkt eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer..

- **Administration**

Det anbefales at påbegynde administrationen af den fortyndede opløsning inden for tre timer. Den samlede tid mellem rekonstituering og gennemførelse af infusionen bør ikke overstige 24 timer.

Den anbefalede doseringsplan for Myozyme er 20 mg/kg kropsvægt administreret en gang hver anden uge som intravenøs infusion.

Infusionerne skal administreres trinvis. Det anbefales at påbegynde infusionen med en hastighed på 1 mg/kg/t og øge den gradvis med 2 mg/kg/t hver 30. minut, hvis der ikke er tegn på infusionsrelaterede reaktioner, op til maksimalt 7 mg/kg/t.