

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Myozyme 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 50 mg alglukosidas alfa.

Efter rekonstituering innehåller lösningen 5 mg alglukosidas alfa* per ml och efter spädning varierar koncentrationen mellan 0,5 mg och 4 mg per ml.

*Humant alglukosidas alfa framställs av kinesiska hamstrars äggstocksceller genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Myozyme är indicerat för långvarig enzymersättningsterapi (ERT) till patienter med bekräftad diagnos på Pompes sjukdom (α -glukosidasbrist).

Myozyme är indicerat hos vuxna och pediatrika patienter i alla åldrar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Myozyme-behandling skall övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med Pompes sjukdom eller andra ärftliga metaboliska eller neuromuskulära sjukdomar.

Dosering

Den rekommenderade dosen alglukosidas alfa är 20 mg/kg kroppsvikt en gång varannan vecka.

Patientens behandlingsresultat skall övervakas rutinmässigt baserat på en grundlig utvärdering av alla kliniska manifestationer av sjukdomen.

Barn och äldre personer

Ingen justering av Myozyme-regimen är nödvändig för pediatrika patienter oavsett ålder eller för äldre personer.

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Myozymes säkerhet och effekt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts och ingen dosregim kan för närvarande rekommenderas för dessa patienter.

Administreringsätt

Myozyme skall administreras som en intravenös infusion.

Infusionerna skall ökas gradvis. Det rekommenderas att den första infusionen börjar med en hastighet av 1 mg/kg/h och gradvis ökas med 2 mg/kg/h var 30:e minut om det inte finns några tecken på

infusionsrelaterade reaktioner tills en maximal hastighet på 7 mg/kg/h nås. Infusionsrelaterade reaktioner beskrivs i avsnitt 4.8.

För anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Livshotande överkänslighet (anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 efter primärbehandling samt försök till återadministrering (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet/anafylaktiska reaktioner

Allvarliga och livshotande anafylaktiska reaktioner, däribland anafylaktisk chock, har rapporterats hos patienter med infantil och sen sjukdomsdebut under infusion av Myozyme (se avsnitt 4.8). Med hänsyn till risken för allvarliga infusionsrelaterade reaktioner skall lämplig medicinsk stödbehandling, däribland hjärt-lungräddningsutrustning, finnas lätt tillgänglig när man ger Myozyme. Om allvarlig överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner inträffar, bör man överväga att omedelbart avbryta infusionen av Myozyme och sätta in adekvat behandling. Allmänna medicinska rutiner för akutbehandling av anafylaktiska reaktioner måste iakttas.

Infusion: associerade reaktioner

Cirka hälften av de patienter som behandlades med Myozyme i kliniska studier på infantil sjukdomsdebut och 28 % av de patienter som behandlades med Myozyme i en klinisk studie på sen sjukdomsdebut utvecklade infusionsrelaterade reaktioner (IAR). IAR definieras som alla relaterade biverkningar som inträffade under infusionen eller under de följande timmarna efter infusionen. Några reaktioner var allvarliga (se avsnitt 4.8). Man observerade att spädbarnspatienter som behandlades med en högre dos (40 mg/kg) hade en tendens att få fler symtom när de utvecklade infusionsrelaterade reaktioner. Patienter med infantil sjukdomsdebut som utvecklar höga IgG-antikroppstitrar förefaller löpa större risk att utveckla oftare förekommande infusionsrelaterade reaktioner. Patienter med en akut sjukdom (t.ex. pneumoni, sepsis) vid tiden för Myozyme-infusionen förefaller löpa högre risk för infusionsrelaterade reaktioner. Man måste ta stor hänsyn till patientens kliniska status före administrering av Myozyme. Patienterna måste övervakas noga och alla fall av infusionsrelaterade reaktioner, fördröjda reaktioner och möjliga immunologiska reaktioner skall rapporteras till innehavaren av godkännande för försäljning.

Patienter som upplevt infusionsrelaterade reaktioner (och i synnerhet anafylaktiska reaktioner) bör behandlas med försiktighet vid återadministrering av Myozyme (se avsnitt 4.3 och 4.8). Vid milda och övergående effekter är det kanske inte nödvändigt med medicinsk behandling eller att man avbryter infusionen. Sänkt infusionshastighet, tillfälligt avbrytande av infusionen eller förbehandling, oftast med orala antihistaminer och/eller febernedsättande medel och/eller kortikosteroider, har effektivt hanterat de flesta reaktionerna. Infusionsreaktioner kan inträffa när som helst under infusion av Myozyme eller i allmänhet upp till 2 timmar efter, och är mer sannolika vid höga infusionshastigheter.

Patienter med avancerad Pompes sjukdom kan ha nedsatt hjärt- och lungfunktion vilket kan göra dem predisponerade för högre risk att få allvarliga komplikationer av infusionsrelaterade reaktioner. Därför skall dessa patienter övervakas extra noga under administreringen av Myozyme.

Immunogenicitet

I kliniska studier utvecklade flertalet patienter IgG-antikroppar mot alglukosidas alfa oftast inom 3 månader efter det att behandlingen påbörjats. Serokonversion förväntas därför uppkomma hos de flesta patienter som behandlas med Myozyme. Man observerade att patienter med infantil

sjukdomsdebut som behandlades med en högre dos (40 mg/kg) hade en tendens att få högre IgG-antikroppstitrar. Det verkar inte finnas någon korrelation mellan uppkomsten av infusionsrelaterade reaktioner och förloppet för IgG-antikroppsproduktion. Ett begränsat antal av de utvärderade IgG-positiva patienterna uppvisade neutraliserande effekter vid testning *in vitro*. Eftersom tillståndet är sällsynt och erfarenheten hittills begränsad är effekten av IgG-antikroppsproduktionen vad gäller säkerhet och effektivitet för närvarande inte helt klarlagd. Sannolikheten för dåligt utfall och utveckling av höga och kvarstående IgG-antikroppstitrar förefaller vara högre hos CRIM-negativa patienter (immunologiskt korsreagerande material-negativa patienter, hos vilka inget endogent alfa-glukosidas [GAA]-protein påvisades med Western blot-analys) än hos CRIM-positiva patienter (hos vilka endogent GAA-protein påvisades med Western blot-analys och/eller förutsett baserat på genotyp). Höga och kvarstående IgG-antikroppstitrar förekommer dock även hos vissa CRIM-positiva patienter. Orsaken till ett dåligt kliniskt utfall och utvecklingen av höga och kvarstående IgG-antikroppstitrar anses vara multifaktoriell. IgG-antikroppstitrarna måste övervakas regelbundet.

Patienter som drabbas av överkänslighetsreaktioner kan också testas för IgE-antikroppar mot alfa-glukosidas alfa och andra anafylaximediatorer. Patienter som utvecklar IgE-antikroppar mot alfa-glukosidas alfa tycks löpa större risk för att utveckla IAR när Myozyme administreras på nytt (se avsnitt 4.8). Därför skall dessa patienter övervakas noggrannare under administrering av Myozyme. För en del IgE-positiva patienter var återadministrering av Myozyme framgångsrik när en långsammare infusionshastighet och lägre inledande doser användes, och dessa patienter har fortsatt att få Myozyme under noggrann klinisk övervakning.

Immunmedierade reaktioner

Allvarliga kutana, eventuellt immunmedierade reaktioner har rapporterats med alfa-glukosidas alfa, inklusive ulcerösa och nekrotiserande hudlesioner (se avsnitt 4.8). Nefrotiskt syndrom observerades hos ett fåtal patienter med Pompes sjukdom som behandlats med alfa-glukosidas alfa och som hade höga IgG-antikroppstitrar ($\geq 102\ 400$) (se avsnitt 4.8). Hos dessa patienter visade njurbiopsi på avlagring av immunkomplex. Patienternas tillstånd förbättrades efter att behandlingen avbrutits. Därför rekommenderas regelbunden urinanalys hos patienter med höga IgG-antikroppstitrar.

Patienter skall övervakas för tecken och symtom på systemiska immunmedierade reaktioner som engagerar huden och andra organ under behandling med alfa-glukosidas alfa. Om immunmedierade reaktioner förekommer skall man överväga att avbryta administreringen av alfa-glukosidas alfa och inleda lämplig medicinsk behandling. Riskerna och fördelarna med att återuppta administrering av alfa-glukosidas alfa efter en immunmedierad reaktion ska övervägas. Vissa patienter har klarat en återupptagning väl och fortsatt få alfa-glukosidas alfa under noggrann klinisk övervakning.

Immunmodulering

Immunogenicitetsdata från kliniska prövningar och publicerad litteratur hos CRIM-negativa patienter med infantil debut av Pompes sjukdom (IOPD) tyder på att administrering av immunologisk toleransinduktion (ITI) som ges till alfa-naiva patienter (profylaktisk ITI) kan vara effektivt för att förhindra eller reducera utvecklingen av kvarstående höga antikroppstitrar (high sustained antibody titers, HSAT) mot alfa-glukosidas alfa. Data från ett fåtal patienter med HSAT, med eller utan hämmande aktivitet, visade begränsad behandlingseffekt av ITI. Bättre behandlingssvar sågs hos yngre patienter med mindre avancerad sjukdom som fick ITI profylaktiskt före utveckling av HSAT, vilket tyder på att tidig initiering av ITI kan leda till förbättrade kliniska resultat. ITI-regimer kan behöva anpassas efter patientens behov. (se avsnitt 5.1).

Patienter med Pompes sjukdom löper en ökad risk att drabbas av luftvägsinfektioner på grund av sjukdomens progressiva inverkan på andningsmuskulaturen. Patienter med Pompes sjukdom som behandlas med immunosuppressiva medel kan ha en utökad risk för att utveckla allvarliga infektioner och övervakning rekommenderas. Dödliga och livshotande luftvägsinfektioner har observerats hos en del av dessa patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Eftersom alglukosidas alfa är ett rekombinant humant protein är det en osannolik kandidat för cytokrom P450-medierade läkemedelsinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med alglukosidas alfa saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Myozyme skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Alglukosidas alfa kan eventuellt utsöndras i bröstmjolk. Eftersom det inte finns några tillgängliga data om effekter på nyfödda som exponerats för alglukosidas alfa via bröstmjolk, rekommenderas att man slutar amma då Myozyme används.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data som visar hur alglukosidas alfa påverkar fertiliteten. Prekliniska data visade inga signifikanta skadliga effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Yrsel, somnolens, tremor och hypotoni har rapporterats som en infusionsrelaterad biverkning, och därför kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner påverkas den dag då infusionen utförs.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Infantil debut av Pompes sjukdom

I kliniska prövningar behandlades 39 patienter med infantil sjukdomsdebut med Myozyme i mer än tre år (168 veckor med en median på 121 veckor; se avsnitt 5.1). Biverkningar som rapporterats hos minst 2 patienter är listade i tabell 1 efter systemorganklass. Biverkningarna var mestadels milda till måttliga i intensitet och nästan alla inträffade under infusionen eller under därpå följande 2 timmar (infusionsrelaterade reaktioner, IAR). Allvarliga infusionsreaktioner såsom urtikaria, rassel, takykardi, minskad syremättnad, bronkospasm, takypné, periorbitalt ödem samt hypertoni har rapporterats.

Sen debut av Pompes sjukdom

I en placebokontrollerad studie som pågick i 78 veckor behandlades 90 patienter i åldern 10 till 70 år med sen debut av Pompes sjukdom med Myozyme eller placebo och de randomiserades enligt förhållandet 2:1 (se avsnitt 5.1). Totalt sett var antalet patienter som drabbades av biverkningar och allvarliga biverkningar jämförbart mellan de två grupperna. De vanligaste biverkningarna som observerades var IAR. Något fler patienter i Myozyme-gruppen än i placebogruppen drabbades av IAR (28 % mot 23 %). Flertalet av dessa biverkningar var inte allvarliga, av lindrig till måttlig intensitet och försvann spontant. Biverkningar som rapporterades hos minst 2 patienter listas i tabell 1. Allvarliga biverkningar som rapporterades hos 4 patienter som behandlades med Myozyme var: angioödem, obehag i bröstet, trånghet i svalget, icke-kardiell bröstsmärta och supraventrikulär takykardi. Reaktionerna hos två av dessa patienter var IgE-medierade överkänslighetsreaktioner.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 1: Biverkningar (rapporterade hos minst 2 patienter) och biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion, under program med utökad tillgång och icke-kontrollerade kliniska studier, efter klassificering av organsystem presenterade i följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$),

mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). På grund av den lilla patientpopulationen klassificeras en biverkning som rapporterats hos 2 patienter som vanlig. Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning (föredragen termnivå)		Ytterligare biverkningar ⁴
		Infantil debut av Pompes sjukdom ¹	Sen debut av Pompes sjukdom ²	Infantil och sen debut av Pompes sjukdom
Immunsystemet	vanliga		Överkänslighet	
Psykiska störningar	vanliga	Agitation		
	ingen känd frekvens			Agitation Rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	Tremor	Yrsel Parestesi Huvudvärk ³	
	ingen känd frekvens			Tremor Huvudvärk Somnolens
Ögon	ingen känd frekvens			Konjunktivit
Hjärtat	mycket vanliga	Takykardi		
	vanliga	Cyanos		
	ingen känd frekvens			Hjärtstopp Bradykardi Takykardi Cyanos Palpitationer
Blodkärl	mycket vanliga	Rodnad		
	vanliga	Hypertoni Bleket	Rodnad	
	ingen känd frekvens			Hypertoni Hypotoni Vasokonstriktion Bleket
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mycket vanliga	Takypné Hosta		
	vanliga		Trånghets känsla i strupen	

	ingen känd frekvens			Andningsuppehåll Apné Andnöd Bronkospasm Väsande andning Faryngealt ödem Dyspné Takypné Trånghetskänsla i strupen Irritation i strupen Visslande andning Hosta Hypoxi
Magtarmkanalen	mycket vanliga	Kräkningar		
	vanliga	Kväljningar Illamående	Diarré Kräkningar Illamående ³	
	ingen känd frekvens			Buksmärta Kväljningar Dyspepsi Dysfagi
Hud och subkutan vävnad	mycket vanliga	Urtikaria Utslag		
	vanliga	Erytem Makulopapulöst utslag Makulautslag Papulöst utslag Klåda	Urtikaria Papulöst utslag Klåda Hyperhidros	
	ingen känd frekvens			Perorbitalt ödem Livedo reticularis Ökad lakrimation Utslag Erytem Hyperhidros Palmarerytem Övergående hudmissfärgning Blåsa
Muskuloskeletala systemet och bindväv	vanliga		Muskelspasmer Muskelryckningar Myalgi	
	ingen känd frekvens			Artralgi
Njurar och urinvägar	ingen känd frekvens			Nefrotiskt syndrom Proteinuri
	mycket vanliga	Pyrexia		

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	Irritabilitet Frossbrytningar	Pyrexia Obehag i bröstet Perifera ödem Lokal svullnad Trötthet ³ Värme känsla	
	ingen känd frekvens			Bröstsmärta Ansiktsödem Värme känsla Pyrexia Frossa Obehag i bröstet Irritabilitet Perifer kyla Asteni Sjukdomskänsla Köldkänsla Smärta vid infusionsstället Reaktion vid infusionsstället Svullnad vid infusionsstället Förhårdnad vid infusionsstället Extravasering vid infusionsstället Erytem vid infusionsstället Urtikaria vid infusionsstället Klåda vid infusionsstället
Undersökningar	mycket vanliga	Minskad syremättnad		
	vanliga	Ökad hjärtfrekvens Förhöjt blodtryck Förhöjd kroppstemperatur	Förhöjt blodtryck	
	ingen känd frekvens			Minskad syremättnad Ökad hjärtfrekvens Sänkt blodtryck

¹ Biverkningar som rapporterats hos 39 patienter med infantil sjukdomsdebut i 2 kliniska prövningar.

² Biverkningar som rapporterats hos 60 patienter med sen sjukdomsdebut i en placebokontrollerad klinisk prövning.

³ Biverkningar som rapporterats oftare i placebogruppen än i Myozyme-gruppen hos patienter med sen sjukdomsdebut.

⁴ Ytterligare biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion, från program med utökad tillgång och från icke-kontrollerade kliniska studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ett litet antal patienter (<1 %) i kliniska prövningar och i den kliniska verksamheten utvecklade anafylaktisk chock och/eller hjärtstillestånd vid infusion av Myozyme vilket krävde livsuppehållande åtgärder. Reaktionerna förekom vanligtvis strax efter påbörjad infusion. Patienterna uppvisade en kombination av tecken och symtom, främst av respiratorisk, kardiovaskulär, ödematös och/eller kutan natur (se avsnitt 4.4).

Återkommande reaktioner som influensaliknande sjukdom eller en kombination av symtom som feber, frossbrytningar, myalgi, artralgi, smärta eller trötthet, som inträffade efter infusionen och som vanligen varade några få dagar, har observerats hos vissa patienter som behandlats med alglukosidas alfa. Flertalet patienter kunde framgångsrikt återinsättas på alglukosidas alfa med lägre doser och/eller förbehandling med antiinflammatoriska läkemedel och/eller kortikosteroider och har fortsatt att erhålla behandling under noggrann klinisk övervakning.

Patienter med måttliga till svåra eller återkommande infusionsrelaterade reaktioner har testats för specifika IgE-antikroppar mot alglukosidas alfa. Några patienter testade positivt varav en del fick en anafylaktisk reaktion.

Nefrotiskt syndrom liksom allvarliga kutana, eventuellt immunmedierade reaktioner har rapporterats med alglukosidas alfa, inklusive ulcerös och nekrotiserande hudlesjoner (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska studier användes doser på upp till 40 mg/kg kroppsvikt. Infusionsrelaterade reaktioner är mer sannolika vid högre doser eller infusionshastigheter än de rekommenderade (se avsnitt 4.4).

Symtom och tecken

Infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats, inklusive:

- cyanos, takykardi, palpitationer
- hypoxi, dyspné, hosta
- yrsel, huvudvärk, dysgeusi
- hypertoni, rodnad
- tungödem, kräkningar, diarré, illamående
- bröstsmärta, obehag i bröstet, trånghets känsla i strupen, pyrexia, frossa, köldkänsla, erytem vid infusionsstället
- myalgi
- erytem

Hantering

Vid en överdos ska infusionshastigheten minskas, eller infusionen avbrytas tillfälligt. Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering med alglukosidas alfa. Patienten ska övervakas för tecken eller symtom på biverkningar och, vid behov, omedelbart ges lämplig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer.
ATC-kod: A16AB07.

Pompes sjukdom

Pompes sjukdom är en sällsynt, progressiv och dödlig metabolisk myopati med en uppskattad global incidens på 1 på 40 000 födda. Andra namn på Pompes sjukdom är GSD-II (glycogen storage disease type II), surt maltasbrist (AMD) och glykogenos typ II. Pompes sjukdom är en lysosomal inlagringssjukdom, eftersom den orsakas av en brist på naturligt förekommande lysosomalt hydrolas,

alfa-glukosidas (GAA) som bryter ned lysosomalt glykogen till glukos. Brist på detta enzym leder till att glykogen ansamlas i olika vävnader, särskilt hjärt-, lung- och skelettmuskler, vilket leder till utveckling av hypertrofisk kardiomyopati och progressiv muskelförsvagning, inklusive försämrad andningsfunktion.

Den kliniska presentationen av Pompes sjukdom kan beskrivas som ett spektrum av sjukdomar som varierar från en snabbt progredierande form som debuterar i späda ålder (symtomen på Pompes sjukdom börjar vanligtvis under det första levnadsåret och den förväntade livslängden är mycket kort) till en mindre snabbt progredierande form med sen start.

Den form av Pompes sjukdom som debuterar i spädbarnsåldern kännetecknas av en massiv ansamling av glykogen i hjärtat och skelettmuskulaturen varpå det alltid följer en snabbt fortskridande kardiomyopati, generaliserad muskelsvaghet och hypotoni. Den motoriska utvecklingen avstannar ofta helt, eller om motoriska milstolpar uppnås förloras de senare. Döden inträffar oftast på grund av hjärt- och/eller andningssvikt före ett års ålder.

I en retrospektiv naturlig sjukdomshistoria hos patienter med infantil form av Pompes sjukdom (n=168) var medianåldern vid symtomstart 2,0 månader och medianåldern vid död 9,0 månader. Överlevnaden vid 12, 24 och 26 månaders ålder var 26 %, 9 % respektive 7 % enligt Kaplan-Meier-analysen.

En icke typisk form av Pompes sjukdom med infantil debut som har långsammare försämringstakt har beskrivits, vilken kännetecknas av en mindre allvarlig kardiomyopati och således en längre överlevnad.

Den sena formen av Pompes sjukdom visar sig under spädbarnsåldern, barndomen, tonåren eller till och med i vuxen ålder och har en betydligt långsammare progression än den form som debuterar under spädbarnstiden. Den karakteriseras vanligen av närvaro av tillräckligt stor mängd resterande GAA-aktivitet för att förhindra utveckling av kardiomyopati, men en viss påverkan på hjärtat har rapporterats hos upp till cirka 4 % av patienterna med den sent debuterande formen av Pompes sjukdom.

Patienter med sen debut av Pompes sjukdom har ofta en progressiv myopati, företrädesvis i de proximala musklerna i bäcken- och skuldergördeln och med varierande grad av respiratorisk påverkan som till slut leder till kraftiga andningssvårigheter och/eller behov av andningsstöd. Tidsförloppet för sjukdomsprogressionen är extremt varierande och kan inte förutsägas. En del patienter får en snabbt försämrad funktion i skelett- och andningsmuskulatur, andra får en mindre snabb försämring och ytterligare andra får en dissociation av progressionen i engagerad skelett- och andningsmuskulatur.

Verkningsmekanism

Man antar att Myozyme kommer att återställa lysosomal GAA-aktivitet som resulterar i stabilisering eller återställning av funktionen i hjärt- och skelettmuskler (inklusive respiratoriska muskler). På grund av blod-hjärnbarriären och enzymets storlek är det osannolikt att alfa-glukosidas alfa tas upp i centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Infantil form av Pompes sjukdom; klinisk prövning med patienter i åldern 6 månader eller yngre
Myozymes säkerhet och effektivitet bedömdes i en pivotal, randomiserad, öppen, historiskt kontrollerad klinisk prövning på 18 patienter utan ventilationsstöd med sjukdomsdebut som spädbarn och som var 6 månader eller yngre vid behandlingsstarten. Den obehandlade historiska kohorten överensstämde med populationen i den pivotala studien och var hämtad från en retrospektiv studie av patienter (n=42) med infantil debut av Pompes sjukdom med naturligt förlopp. Patienterna randomiserades till att få antingen 20 mg/kg eller 40 mg/kg en gång varannan vecka under en period av 52 veckor. Efter minst 52 veckor hade 16 av dessa 18 patienter rekryterats till en förlängningsstudie för att få fortsatt behandling med samma dos i totalt upp till tre år (150 veckor).

Det primära endpoint var andelen patienter som levde och klarade sig utan invasivt ventilatorstöd. Överlevnadstiden utan invasiv ventilator registrerades dock inte i den obehandlade historiska kohorten och en jämförelse av denna endpoint är inte möjlig. Efter 52 veckors behandling levde alla 18 patienter som behandlades med Myozyme och 15 av dessa 18 patienter levde utan invasivt ventilatorstöd medan 1 av 42 patienter i den obehandlade historiska kohorten levde vid 18 månader. Två patienter avled och ingick inte i förlängningsstudien. Efter 104 veckors behandling levde alla 16 patienter som rekryterats till förlängningsstudien och 10 av dessa 16 patienter var fria från invasivt andningsstöd. Vid studiens slut (med individuella behandlingsdurationer från 60 till 150 veckor; genomsnittlig uppföljningsperiod 119 veckor) levde 14 av 16 patienter och 9 av 16 patienter levde och klarade sig utan invasivt ventilatorstöd. Ytterligare en patient avled efter studiens slut och en annan avled efter att ha avslutat studien i förtid.

En jämförelse av överlevnadskurvor från tiden för diagnos med den obehandlade historiska kohorten gjordes med användning av en Cox proportional hazards regressionsanalys. Myozymebehandlade patienter uppvisade en förlängd överlevnad jämfört med överlevnaden i den obehandlade historiska kohorten (se tabell 2).

Tabell 2. Resultat vid endpoint för överlevnad enligt Cox regressionsmodell

Behandlade patienter	Historisk referens-komparator	Endpoint	Behandlingseffekt hazard ratio	95 % konfidensintervall	p-värde
N=18	N=42	Överlevnad	0,05	(0,015, 0,147)	<0,0001
Anm: Resultaten är från en Cox proportional hazards regressionsanalys som inkluderar behandling som ett tidsvarierande kovariat samt även ålder vid diagnos och ålder vid symtomstart. Patienterna var i åldern 6 månader eller yngre när behandlingen påbörjades. Patienterna i den obehandlade historiska kohorten var födda 1993 eller senare.					

Ekokardiografiska tecken på kardiomyopati förbättrades, bedömt efter en minskning av vänster hjärtkammarmassa (LVM). Efter 52 veckors behandling minskade LVM från första bedömning hos alla 14 patienter med tillgängliga data och låg inom normala gränser hos 3 av 14 patienter. Efter det första året (64 upp till 130 veckor) med behandling minskade LVM ytterligare hos 8 patienter. Efter 104 veckors behandling var LVM-bedömningar tillgängliga för 8 patienter, av vilka 5 minskade till inom normala gränser.

Vid bedömning enligt åldersekvivalenta motoriska funktionspoäng i Alberta Infant Motor Scale (AIMS) gjorde sju av de 18 patienterna motoriska framsteg under studien och gick själva vid den sista studiebedömningen (med individuella behandlingsdurationer från 52 till 130 veckor; genomsnittlig uppföljningsperiod 94 veckor). Ytterligare 4 patienter gjorde motoriska framsteg under studien och satt själva vid den sista studiebedömningen (med individuella behandlingsdurationer från 78 till 130 veckor; genomsnittlig uppföljningsperiod 110 veckor), även om de inte hade funktionell användning av benen. De återstående 7 patienterna gjorde inga betydande motoriska framsteg eller var instabila när det gällde att behålla sina motoriska framsteg och hade en mycket begränsad motorisk rörlighet vid den sista studiebedömningen (med individuella behandlingsdurationer från 52 till 142 veckor; genomsnittlig uppföljningsperiod 103 veckor).

Efter 52 veckors behandling hade 14 av 18 patienter (77,8 %) bibehållna eller förbättrade vikt för ålder-percentiler (över 3:e percentilen), 14 av 15 patienter (93,3 %) låg över den 3:e percentilen i längd och 12 av 15 patienter (80,0 %) låg över den 3:e percentilen i huvudomfång. Under det andra årets behandling hade 15 av 17 patienter ytterligare förbättrade vikt för ålder-percentiler (med individuella behandlingsdurationer från 78 till 142 veckor; genomsnittlig uppföljningsperiod 111 veckor), 10 av 16 patienter hade ytterligare förbättrade längd för ålder-percentiler (med individuella behandlingsdurationer från 90 till 130 veckor, genomsnittlig uppföljningsperiod 113 veckor) och 11 av 15 patienter hade ytterligare förbättrade huvudomfång för ålder-percentiler (med individuella behandlingsdurationer från 90 till 130 veckor; genomsnittlig uppföljningsperiod 110 veckor). Efter 104 veckors behandling hade alla 13 patienter med tillgängliga data bibehållna eller

förbättrade vikt för ålder-percentiler (över 3:e percentilen), alla 12 patienter med tillgängliga data låg över 3:e percentilen i längd och alla 12 patienter med tillgängliga data låg över 3:e percentilen i huvudomfång.

Analys av effektivitet visade inte några betydelsefulla skillnader mellan de två dosgrupperna beträffande överlevnad, överlevnad utan invasiv ventilator, överlevnad utan annan typ av ventilator, minskning i LVM, bättre tillväxtparametrar och uppnådda motoriska milstolpar. Baserat på dessa resultat rekommenderas dosen 20 mg/kg en gång varannan vecka.

Infantil form av Pompes sjukdom; klinisk prövning med patienter i åldern 6 månader till 3,5 år

I en andra öppen klinisk prövning bedömdes också säkerhet och effektivitet hos Myozyme hos 21 patienter med övervägande icke typisk infantil form av Pompes sjukdom, vilka varierade i ålder mellan 6 månader och 3,5 år vid behandlingsstarten. Patienterna fick 20 mg/kg Myozyme en gång varannan vecka i 52 veckor, utom 8 patienter som fick 40 mg/kg efter minst 26 veckors behandling. Efter 52 veckor fortsatte alla patienter behandling i totalt upp till mer än 3 år (168 veckor med en median på 121 veckor).

Det primära endpoint för den pivotala prövningen var andelen patienter som levde. Efter 52 veckors behandling levde 16 av 21 patienter (76,2 %) som behandlades med Myozyme. Efter 104 veckors behandling levde 14 av 21 patienter (66,7 %) och 1 patient levde men hade avbrutit deltagandet i studien. Dessa andelar bibehölls fram till studiens slut (med individuella behandlingsdurationer från 1 till 168 veckor; genomsnittlig uppföljningsperiod 109 veckor). I den obehandlade historiska kohorten levde 5 av 47 patienter (10,6 %) för vilka data var tillgängliga vid åldern 30 månader (2,5 år).

Överlevnaden hos de behandlade patienterna jämfördes med överlevnaden hos en liknande historisk kohort av obehandlade patienter med användning av en Cox proportional hazards regressionsanalys (se Tabell 3).

Tabell 3. Resultat vid endpoint för överlevnad med Cox regressionsmodell

Behandlade patienter	Historisk referens-komparator	Endpoint	Behandlings-effekt hazard ratio	95 % konfidens-intervall	p-värde
N=21	N=48	Överlevnad	0,301	(0,112, 0,804)	0,0166
Anm: Resultaten är från en Cox proportional hazards regressionsanalys som inkluderar behandling som ett tidsvarierande kovariat samt även ålder vid diagnos och ålder vid symtomstart. Patienterna varierade i ålder från 6 månader till 3,5 år när behandlingen påbörjades. Patienterna i den obehandlade historiska kohorten var födda 1995 eller senare.					

Ytterligare effektivitetsdata visade att av 16 patienter som var utan invasivt ventilatorstöd vid baslinjen förblev 7 så efter 104 veckors behandling. De 9 återstående patienterna antingen avled (5 patienter) eller blev beroende av invasivt ventilatorstöd (4 patienter). Alla 5 patienter som fick invasiv ventilation vid baslinjen hade fortsatt behov av ventilation under hela studien (4 patienter överlevde efter vecka 104 och en patient dog).

Efter 52 veckors behandling minskade LVM från baslinjen hos alla 12 patienter med tillgängliga data och låg inom normala gränser hos 6 av 12 patienter. Efter det första årets (58 upp till 168 veckor) behandling minskade LVM ytterligare hos 9 av 12 patienter med tillgängliga data. Efter 104 veckors behandling var LVM-bedömningar tillgängliga för 10 patienter, av vilka 9 minskade till inom normala gränser.

Efter 52 veckors behandling gjorde 3 av 8 patienter med tillgängliga data framsteg i motorisk funktion jämfört med baslinjen bedömt med rådata och åldersekvivalenta poäng från baslinjen i AIMS. Sex av de 11 patienterna med tillgängliga data fortsatte att göra motoriska framsteg efter vecka 52 (med individuella behandlingsdurationer från 58 till 168 veckor; genomsnittlig uppföljningsperiod 121 veckor), inklusive 3 patienter som gick och 3 patienter med enbart funktionell sittförmåga vid det sista studiebesöket. Resten av de 5 patienterna visade inga betydande förändringar i motorisk

utveckling efter vecka 52 (med individuella behandlingsdurationer från 104 till 168 veckor; genomsnittlig uppföljningsperiod 140 veckor), inklusive 4 patienter utan betydande motoriska färdigheter i någon av de bedömda positionerna och 1 patient med endast funktionell sittförmåga vid det sista studiebesöket.

Den stora majoriteten av patienter med infantil debut av Pompes sjukdom som behandlats med Myozyme visar förbättrad hjärtfunktion liksom även stabiliserade eller förbättrade tillväxtparametrar. Motoriskt och respiratoriskt svar på behandling har dock varierat mer. Patienter med infantil debut av Pompes sjukdom som visade motoriska förbättringar hade bättre bevarad motorisk funktion och lägre glykogeninnehåll i quadricepsmuskeln vid baslinjen. Det är värt att notera att en högre andel patienter med bättre motoriska resultat visar stabilitet eller förbättring i tillväxtparametrar (vikt), medan de allra flesta patienter, oavsett motoriska resultat eller egenskaper vid baslinjen, visar tillbakagång av kardiomyopati enligt uppmätta förändringar i LVM Z-score.

Totala data tyder på att tidig diagnos och behandling i ett tidigt stadium av sjukdomen kan vara avgörande för att nå de bästa resultaten hos dessa patienter med sjukdomsdebut i spädbarnsåldern.

IOPD Immunologisk toleransinduktion (ITI)

Användning av ITI och alglukosidas alfa har utvärderats i en klinisk prövning och i en retrospektiv genomgång av journaler till patienter naiva till enzymsättningsterapi (ERT) vid inledningen av behandling, samt i en klinisk prövning med patienter som redan fick alglukosidas alfa när behandling med ITI initierades.

I en retrospektiv genomgång av journaler vid Duke Center identifierades 21 CRIM-negativa IOPD-patienter varav 19 patienter var ERT-naiva vid tidpunkten för ITI-initiering. Av de 21 patienterna överlevde 16 patienter till studiens slut, med en mediantid från initiering av ERT till den sista utvärderingen på 44,6 månader (intervall: 5,7 till 105,47); 5 patienter dog på grund av andningssvikt och sjukdomsprogression, alla 5 var ERT-naiva i början av ERT + ITI-behandling. Yngre patienter som diagnostiserats och behandlats tidigt och som fick ITI samtidigt med ERT-initiering hade en trend mot bättre överlevnad än patienter som behandlades med liknande behandling vid en senare ålder. Studiedata visade att profylaktisk ITI förhindrar eller reducerar förekomsten av antikroppar mot alglukosidas alfa över tid, vilket kan upprätthålla klinisk nytta av ERT och förbättra överlevnaden hos CRIM-negativa IOPD-patienter.

Sen debut av Pompes sjukdom; pivotal klinisk prövning

Myozymes säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 90 patienter med sen debut av Pompes sjukdom, vilka varierade i ålder från 10 till 70 år när behandlingen påbörjades och alla var naiva för enzymsättningsterapi. Patienterna randomiserades enligt förhållandet 2:1 och fick Myozyme 20 mg/kg (n=60) eller placebo (n=30) en gång varannan vecka i 78 veckor (18 månader).

Det co-primära effektmåttet var det avstånd (i meter) som patienten gick på 6 minuter (6-minuters gångtest, 6MWT) och procentuell predikterad FVC (forcerad vitalkapacitet) i sittande ställning. Efter 78 veckor visade patienter som behandlats med Myozyme förbättring av det avstånd som de gick mätt med 6MWT och stabilisering av lungfunktion mätt med procentuell predikterad FVC jämfört med placebobehandlade patienter. Det avstånd som patienterna gick på 6 minuter ökade med ett medianvärde på 15,0 meter för Myozyme-behandlade patienter och minskade med ett medianvärde på 7,5 meter för placebobehandlade patienter, vilket indikerar en statistiskt signifikant effekt av behandling med Myozyme jämför med placebo (p=0,0283). Procentuell predikterad FVC ändrades med ett medianvärde på 0,0 för Myozyme-behandlade patienter och minskade med ett medianvärde på 3 % för placebobehandlade patienter, vilket indikerar en statistiskt signifikant behandlingseffekt (p=0,0026). Resultaten visas i tabell 4.

Tabell 4: Förändring från utgångsvärde: effektresultat i den placebokontrollerade studien

		Myozyme (n=60)	Placebo (n=30)
Avstånd med 6-minuters gångtest (meter)			
Utgångsvärde före behandling	Medelvärde ± s.d. Median	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Vecka 78/sista observation	Medelvärde ± s.d. Median	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Förändring från utgångsvärde till vecka 78/sista observation*	Medelvärde ± s.d. Median	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Wilcoxon-Mann-Whitney-test	p-värde	0,0283	
Forcerad vitalkapacitet (procent av predikterad normal)			
Utgångsvärde före behandling	Medelvärde ± s.d. Median	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Vecka 78/sista observation	Medelvärde ± s.d. Median	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Förändring från utgångsvärde till vecka 78/sista observation*	Medelvärde ± s.d. Median	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Wilcoxon-Mann-Whitney-test	p-värde	0,0026	
*En patient som inte hade data efter utgångsvärdet exkluderades från analyserna.			

Sen debut av Pompes sjukdom; övriga kliniska prövningar och analyser

Fyra oberoende, öppna, enarmade, prövarinitierade studier med Myozyme utfördes:

- En studie i Nederländerna inkluderade 102 patienter med sen debut med en median uppföljningstid på 5 år (60 månader).
- En studie i Italien inkluderade 74 patienter med sen debut med en uppföljningstid på upp till 48 månader.
- En studie i Tyskland inkluderade 38 patienter med sen debut med en uppföljningstid på 36 månader.
- En studie i Nederländerna inkluderade 69 patienter med sen debut med en median uppföljningstid på 23 månader.

Dessa fyra studier med Myozyme tydde på stabilisering eller förbättring av den motoriska funktionen och stabilisering av lungfunktionen, upp till fem år i studien genomförd i Nederländerna med 102 patienter med sen debut.

I ovan beskrivna studie i Nederländerna med 69 patienter med sen debut, uppvisade Myozyme en förbättring av muskelstyrkan. Muskelfunktionen förbättrades däremot endast hos de patienter som inte var rullstolsbundna och hos dem som hade mindre uttalad muskelsvaghet.

Denna förbättring av muskelstyrka bekräftades upp till fem år i studien genomförd i Nederländerna med 102 patienter med sen debut.

I två ytterligare öppna kliniska prövningar med Myozyme, med en uppföljningstid på 24 månader, visade 10 patienter med svår Pompes sjukdom (måttlig till svår motorisk störning och ventilatorstöd) med sen debut, en varierande respons vid mätning av den motoriska funktionen och andningsfunktionen, oftast i form av en måttlig förbättring (AGLU03105, AGLU04107).

En öppen klinisk prövning bedömde säkerhet och effekt hos Myozyme hos 5 patienter med sen debut av Pompes sjukdom, vilka varierade i ålder mellan 5 och 15 år vid behandlingsstarten (AGLU02804). Patienterna fick 20 mg/kg Myozyme en gång varannan vecka i 26 veckor. Alla patienter kunde gå själva och alla utom en klarade sig utan någon form av ventilatorstöd (1 patient behövde icke-invasiv

ventilation under natten). Av de 3 patienterna med signifikant lungpåverkan vid screening/baslinjen (procentuell förutspådd forcerad vitalkapacitet (FVK) i sittande ställning varierade mellan 58 och 67 %), visade två kliniskt betydelsefulla förbättringar i FVK (+11,5 % och +16,0 %) i sittande ställning i vecka 26. Utvärdering av motorisk funktion gav disparata resultat.

Tio patienter med framskriden, sent debuterad Pompes sjukdom (dvs. rullstolsbundna för 10/10 och ventilatorberoende för 9/10) i åldrarna 9-54 år behandlades med alglukosidas alfa 20-40 mg/kg en gång varannan vecka under tidsperioder som varierade mellan 6 månader och 2,5 år. De fördelar med avseende på lungfunktion som observerades hos patienterna innefattade en kliniskt viktig förbättring i FVK på 35 % hos en patient, och en signifikant minskning av nödvändigt antal timmar ventilatorstöd hos två patienter. Behandlingsfördelar beträffande motorisk funktion inklusive återvunnen förlorad motorik observerades hos några patienter. Endast en patient kunde vara utan rullstol. I denna patientgrupp har ett varierande svar också setts vad gäller motorisk funktion.

Sen debut av Pompes sjukdom; patientrapporterade utfall

En Pompe undersökning gjord av International Pompe Association (IPA)/Erasmus Medical Center (Nederländerna) utvärderade påverkan av Myozyme på olika patientuftall insamlade årligen:

- Myozyme minskade signifikant risken att bli rullstolsberoende: rullstolsberoende var mindre sannolikt hos patienter med Late Onset Pompe Disease (LOPD) jämfört med obehandlade patienter (hazard ratio: 0,36; konfidensintervall 0,17, 0,75 i en studie med 198 patienter lämpliga för analys, med medianuppföljning på fem år) oavsett tillfälle under uppföljning. Ingen effekt på andningsstöd påvisades i denna studie.
- Efter 3 års behandling med Myozyme hos 163 vuxna patienter, förbättrades Fatigue Severity Scale poängen signifikant med 0,3 poäng per år ($p < 0,001$), vilket tyder på att behandlingen hjälpte till att minska trötthet i denna studie. Innan behandling med Myozyme (medianuppföljning 4 år) var genomsnittlig Fatigue Severity Scale poäng stabilt vid cirka 5,3 poäng.
- Myozyme gav förbättring och stabilisering av hälsorelaterad livskvalitet och deltagande i dagliga aktiviteter hos 174 vuxna patienter med en medianuppföljning på 4 år (intervall 0,5-8) både före och efter behandling.
 - Efter att ha sjunkit före behandling (-0,73 poäng per år; 95 % konfidensintervall: -1,07, -0,39), förbättrades summeringsmättet för fysisk hälsa inom SF-36, patientrapporterad självskattning under de första två åren av behandling med Myozyme (1,49 poäng per år; 95 % konfidensintervall: 0,76, 2,21) och var därefter stabil.
 - Efter att ha sjunkit före behandling (-0,49 poäng per år; 95 % konfidensintervall: -0,64, -0,34), stabiliserades Rotterdam Handicap Scale (RHS) under behandling med Myozyme (-0,02 poäng per år; 95 % konfidensintervall: -0,17, 0,13).

I den 5-åriga, prospektiva studien genomförd i Nederländerna med 102 vuxna patienter med Late Onset Pompe Disease (LOPD), mättes slutligen påverkan av behandling med Myozyme på dagliga aktiviteter med Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT) skalan. Jämfört med baslinjen, förbättrades R-PACT poäng med 3,6 procentenheter ($p=0,004$) vid 5 års behandling och visade en fördel för Myozyme hos dessa patienter.

Pomperregistret

Läkare eller annan vårdpersonal ombeds registrera patienter som fått diagnosen Pompes sjukdom på www.registrynxt.com "Pomperregistret". Patientuppgifter kommer att samlas anonymt i detta register. Syftet med detta Pompe-register är att öka förståelsen av Pompes sjukdom och att följa patienter och deras svar på enzymsättningsterapi över tid, med det ultimata målet att förbättra det kliniska resultatet för dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Infantil debut av Pompes sjukdom

I en pivotal prövning omfattande 18 patienter utvärderades farmakokinetiken hos alglukosidas alfa hos 15 patienter med infantil debut av Pompes sjukdom (alla yngre än 6 månader vid behandlingsstarten) som fick doser på 20 mg/kg eller 40 mg/kg alglukosidas alfa som en infusion under cirka 4 respektive cirka 6,5 timmar.

Distribution och eliminering

Efter den första och sjätte infusionen av Myozyme var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) 178,2 och 263,7 $\mu\text{g/ml}$ för dosgruppen som fick 20 mg/kg respektive dosgruppen som fick 40 mg/kg. Den genomsnittliga totalexponeringen (AUC_{∞}) varierade mellan 977,5 och 1872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ för dosgrupperna med 20 mg/kg respektive 40 mg/kg. Genomsnittlig plasmaclearance (CL) var 21,4 ml/h/kg och genomsnittlig distributionsvolym vid steady state (V_{ss}) var 66,2 ml/kg för båda dosgrupper med små variationer mellan individer på 15 % respektive 11 %. Genomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) var 2,75 timmar för de båda dosgrupperna.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken var proportionell mot dosen och ändrades inte över tid.

Farmakokinetiken hos alglukosidas alfa utvärderades också i en separat prövning hos 21 patienter med infantil debut av Pompes sjukdom (alla var mellan 6 månader och 3,5 år vid behandlingsstarten) som fick doser på 20 mg/kg alglukosidas alfa. Hos 12 patienter med tillgängliga data var AUC_{∞} och C_{max} ungefär desamma som för dosgruppen som fick 20 mg/kg i den pivotala studien. Halveringstiden, $t_{1/2}$ på cirka 2-3 timmar var också den liknande för denna patientgrupp.

Sen debut av Pompes sjukdom

Farmakokinetiken hos alglukosidas alfa utvärderades i en prövning på 5 patienter med sen debut av Pompes sjukdom i åldrarna 6-15 år som fick 20 mg/kg alglukosidas alfa en gång varannan vecka. Det var ingen skillnad i den farmakokinetiska profilen för alglukosidas alfa hos dessa unga, sent debuterade patienter jämfört med patienter med infantil debut.

Farmakokinetiken hos alglukosidas alfa studerades i en populationsanalys av 32 patienter med sen debut av Pompes sjukdom från den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien, vilka var i åldern 21 till 70 år och fick Myozyme 20 mg/kg en gång varannan vecka. AUC_{∞} och C_{max} var likartade vid besöken vecka 0, 12 och 52, vilket indikerar att farmakokinetiken hos alglukosidas alfa inte var tidsberoende (tabell 5).

Distribution och eliminering

Tabell 5: Farmakokinetiken hos alglukosidas alfa efter en engångsdos och efter 12 och 52 veckors behandling

Parameter	Vecka 0	Vecka 12	Vecka 52
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 \pm 106	349 \pm 79	370 \pm 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	2 672 \pm 1 140	2 387 \pm 555	2 700 \pm 1 000
CL (ml/h/kg)	8,1 \pm 1,8	8,9 \pm 2,3	8,2 \pm 2,4
V_{ss} (ml/kg)	904 \pm 1 158	919 \pm 1 154	896 \pm 1 154
Effektiv halveringstid (h)	2,4 \pm 0,4	2,4 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4

Det finns inga bevis för att IgG-antikroppar mot alglukosidas alfa påverkade farmakokinetiken. Högre genomsnittlig clearance, mindre genomsnittlig AUC_{∞} och lägre genomsnittlig C_{max} observerades hos 5 patienter som vid test var positiva för hämning av cellulärt upptag av enzym. Det fanns dock inte något klart samband mellan hämning av upptag och de co-primära effektmåten (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data baserade på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi och endos- och flerdostoxicitet visade inga särskilda risker för människa. Inga signifikanta biverkningsfynd när det gällde embryofetal utveckling observerades i en embryofetal studie på möss och kaniner, och inga signifikanta biverkningsfynd observerades i en studie på fertilitet och tidig embryonal utveckling hos möss. I studien på embryonal utveckling hos kanin efter administrering av Myozyme (10–40 mg/kg/dag) och samtidig administrering av difenhydramin, observerades en behandlingsrelaterad ökning av aborter och för tidig nedkomst. Denna effekt kunde delvis tillskrivas maternell toxicitet, eftersom en signifikant minskad matkonsumtion samt minskad kroppsviktsökning observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Natriumdivätefosfatmonohydrat (E339)
Dinatriumfosfatheptahydrat (E339)
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter spädning bör produkten användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har emellertid visat hållbarhet upp till 24 timmar vid 2 till 8°C samt vid förvaring i skydd mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 mg pulver i en injektionsflaska (typ 1-glas) med propp (silikoniserad butyl) och försegling (aluminium) med snäpplock (plast). Förpackningsstorlekar om 1, 10 eller 25 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Myozyme skall beredas med vatten för injektionsvätskor och därefter spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning och sedan ges som intravenös infusion. Rekonstitution och spädning skall utföras i enlighet med regler för god sed och med särskild hänsyn till aseptik.

På grund av produktens äggvitehaltiga natur kan partikelbildning förekomma i den rekonstituerade lösningen och de slutliga infusionspåsarna. Därför bör man använda ett lågproteinbindande in-linefilter på 0,2 mikrometer för administrering. Man har påvisat att ett sådant filter avlägsnar synliga partiklar utan att följden blir någon märkbar förlust av protein eller aktivitet.

Beräkna det antal flaskor som skall rekonstitueras baserat på den individuella patientens dosregim (mg/kg) och ta ut erforderligt antal flaskor ur kylskåpet så att de når rumstemperatur (ungefär 30 minuter). Varje injektionsflaska Myozyme är endast avsedd för engångsbruk.

Använd aseptisk teknik

Rekonstitution

Bered varje flaska Myozyme 50 mg med 10,3 ml vatten för injektionsvätskor. Tillsätt vatten för injektionsvätskor långsamt och droppvis längs flaskans sida och inte direkt på den frystorkade kakan. Luta och rulla varje flaska försiktigt. Flaskan får inte vändas upp och ned, snurras eller skakas. Den rekonstituerade volymen är 10,5 ml, innehållande 5 mg/ml, och ser ut som en klar, färglös till ljusgul lösning som kan innehålla partiklar i form av tunna vita strimmor eller genomskinliga fibrer. Inspektera omedelbart de rekonstituerade flaskorna med tanke på främmande föremål och missfärgning. Om andra främmande partiklar än de ovan beskrivna kan ses, eller om lösningen är missfärgad, skall den inte användas. Den beredda lösningens pH är ungefär 6,2.

Efter beredning skall flaskorna omedelbart spädas ytterligare (se nedan).

Spädning

Efter beredning enligt ovan innehåller den rekonstituerade lösningen i flaskan 5 mg alglukosidas alfa per ml. Den rekonstituerade volymen gör att man kan dra upp exakt 10,0 ml (motsvarar 50 mg) från varje flaska. Detta skall sedan spädas ytterligare enligt följande: Dra långsamt upp den rekonstituerade lösningen från varje flaska tills den volym som behövs för patientens dos erhållits. Den rekommenderade slutkoncentrationen alglukosidas i infusionspåsar varierar mellan 0,5 mg/ml och 4 mg/ml. Avlägsna luften i infusionspåsen. Ta också bort en lika stor volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning som ska ersättas med rekonstituerat Myozyme. Injicera långsamt rekonstituerat Myozyme direkt i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Vänd försiktigt upp och ned på eller massera infusionspåsen för att blanda den utspädda lösningen. Skaka inte infusionspåsen.

Den färdiga lösningen skall administreras så snart som möjligt efter beredning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/333/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 29/03/2006

Datum för förnyat godkännande: 21/02/2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Genzyme Corporation 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, United States

Genzyme Flanders bvba, Cipalstraat 8, 2440 Geel, Belgien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTERFÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Myozyme 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
alglukosidas alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 50 mg alglukosidas alfa

Efter rekonstituering innehåller lösningen 5 mg alglukosidas alfa/ml och efter spädning varierar koncentrationen mellan 0,5 och 4 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena:

Mannitol (E421)

Natriumdivätefosfatmonohydrat (E339)

Dinatriumfosfatheptahydrat (E339)

Polysorbat 80 (E433)

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska

pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

10 injektionsflaskor

pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

25 injektionsflaskor

pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter spädning bör produkten användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har emellertid visat hållbarhet upp till 24 timmar vid 2 till 8°C samt vid förvaring i skydd mot ljus.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

All oanvänd lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ FLASKA**

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Myozyme 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
alglukosidas alfa
Intravenös användning efter rekonstituering och spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
Genzyme Europe B.V.-NL

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Myozyme 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning alglukosidas alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Myozyme är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Myozyme
3. Hur Myozyme ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Myozyme ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Myozyme är och vad det används för

Myozyme används för behandling av vuxna, barn och tonåringar i alla åldrar där diagnos på Pompes sjukdom är fastställd.

Personer med Pompes sjukdom har låga nivåer av ett enzym som kallas alfa-glukosidas. Detta enzym hjälper till att kontrollera glykogenivåer (en typ av kolhydrat) i kroppen. Glykogenet förser kroppen med energi, men om du lider av Pompes sjukdom kan glykogenivåerna bli för höga.

Myozyme innehåller ett konstgjort enzym som kallas alglukosidas alfa som kan ersätta det humana enzymet som saknas vid Pompes sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du får Myozyme

Använd inte Myozyme

Om du har upplevt livshotande allergiska (överkänslighets-) reaktioner mot alglukosidas alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) och om återadministrering av läkemedlet inte lyckades. Symtom på livshotande allergiska reaktioner inkluderar (men är inte begränsade till) lågt blodtryck, mycket snabb hjärtfrekvens, andningssvårigheter, kräkningar, svullnad i ansiktet, nässel-feber eller utslag.

Varningar och försiktighet

Om du behandlas med Myozyme kan du få en infusionsrelaterad biverkning när du får medicinen eller under de närmaste timmarna efter infusionen. En sådan biverkning kan bestå av olika symtom som lågt blodtryck, obehag i bröstet, svullnad i halsen, svullnad av ansikte, läppar eller tunga (angioödem), nässelutslag (urtikaria), yrsel, hudutslag, kliande hud, illamående, kräkningar, hosta och bronkospasm (se avsnitt 4 för en översikt över alla infusionsrelaterade biverkningar). En sådan infusionsrelaterad biverkning kan i vissa fall vara väldigt allvarlig. Om du upplever en liknande biverkning bör du **genast kontakta läkare**. Du kan vara i behov av medicinering före behandling för att förhindra en allergisk reaktion (t.ex. antihistaminer och/eller kortikosteroider) eller febernedsättande läkemedel. För att minska produktionen av antikroppar har läkare i studier använt läkemedel som hämmar immunförsvaret. Eftersom du har Pompes sjukdom finns det en risk att du får en allvarlig infektion i andningsvägarna eller lungorna. Genom att använda läkemedel som hämmar immunförsvaret kan risken öka ytterligare.

Om du upplever allvarliga sårskador på huden ska du kontakta läkare. Om dina ben svullnar eller om du känner dig allmänt svullen ska du kontakta läkare. Läkaren bör överväga att avbryta Myozyme-behandlingen och påbörja lämplig medicinsk behandling. Läkaren skall överväga risker och fördelar med att återinsätta Myozyme.

Andra läkemedel och Myozyme

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Erfarenheter saknas av användning av Myozyme bland gravida kvinnor. Du bör inte få Myozyme under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Du rekommenderas att upphöra med amning vid behandling med Myozyme. Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Var försiktig när du kör bil eller använder maskiner strax efter infusion med Myozyme. Du kan uppleva yrsel, sömnhet, darrningar och/eller lågt blodtryck.

Myozyme innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska och är därmed så gott som "natriumfritt".

3. Hur Myozyme ges

Du kommer att få Myozyme av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter med Pompes sjukdom.

Du får en dos som är baserad på din kroppsvikt. Rekommenderad dosering för Myozyme är 20 mg/kg kroppsvikt varannan vecka.

Användning för barn och ungdomar

Den rekommenderade dosen för barn och ungdomar är samma som för vuxna.

Anvisningar för korrekt användning

Myozyme ges med dropp i en ven (som intravenös infusion). Det tillhandahålls i pulverform och måste blandas med sterilt vatten innan användning.

Om du har fått för stor mängd av Myozyme

Om du får Myozyme med en högre dos eller infusionshastighet än den rekommenderade, kan du uppleva infusionsrelaterade reaktioner. En sådan reaktion kan inkludera symtom som:

- blå hud och blåa läppar på grund av syrebrist i kroppsvävnader, ökad puls, palpitationer
- andningssvårigheter, hosta
- yrsel, huvudvärk, smakstörningar
- högt blodtryck, rodnad
- svullnad av tunga, kräkningar, diarré, illamående
- bröstsmärta, obehag i bröstet, trånghet i halsen, feber, frossa, köldkänsla, rodnad vid infusionsstället
- muskelsmärta
- hudrodnad

Tala omedelbart om för din läkare om du får någon av de ovan nämnda reaktionerna (se avsnitt 2). Då minskas infusionshastigheten eller så avbryts infusionen och du kan vid behov få korrigerande behandling.

Om du har glömt att använda Myozyme

Om du har missat en infusion, kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar rapporterades huvudsakligen när patienterna var under behandling eller en kort tid därefter (infusionsrelaterade biverkningar). Några av dessa biverkningar var allvarliga eller livshotande. Livshotande biverkningar, inklusive mycket allvarliga allmänna allergiska reaktioner och anafylaktisk chock, har rapporterats hos vissa patienter. Symtom på sådana reaktioner inkluderar lågt blodtryck, mycket snabb hjärtfrekvens, andningssvårigheter, kräkning, svullnad av ansikte, läppar eller tunga, nässelfeber eller utslag. Några patienter har fått biverkningar med influensaliknande symtom i samband med infusionen. Symtomen kvarstod några få dagar efter att infusionen avslutats.

Om du får en liknande biverkning bör du **genast kontakta läkare**. Du kan vara i behov av medicinering före behandlingen för att förhindra en allergisk reaktion (t.ex. antihistaminer och/eller kortikosteroider) eller febernedsättande läkemedel.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- nässelfeber
- utslag
- ökad puls
- ansiktsrodnad
- feber eller förhöjd kroppstemperatur
- hosta
- snabbare andning
- kräkningar
- låg syrenivå i blodet

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- blekhet
- förhöjt eller högt blodtryck
- blåaktig missfärgning av huden
- frossa
- upprördhet
- darrningar
- huvudvärk
- stickningar
- smärta eller lokala reaktioner på infusionsstället
- yrsel
- irritabilitet
- klåda
- kväljningar
- svullet ansikte, svullet svalg eller kraftig, kombinerad svullnad av ansikte, svalg eller tunga på grund av en allvarlig allergisk reaktion
- svullnad i armar och ben
- illamående
- obehag i bröstet
- trånghet i halsen
- diarré

- trötthet
- muskelsmärta
- muskelspasmer
- allvarliga sårskador på huden
- hudrodnad

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

- svullnad runt ögonen
- onormala andningsljud, inklusive ett visslande ljud
- andningssvårigheter (inklusive andfåddhet)
- kyla i extremiteter (t.ex. händer, fötter)
- sänkt eller lågt blodtryck
- förträngda blodkärl som gör att blodflödet minskar
- plötslig sammandragning av bronkerna vilket begränsar den mängd luft som passerar in i och ut ur lungorna (bronkspasm)
- värmekänsla
- köldkänsla
- allmän sjukdomskänsla
- svaghetskänsla
- sömnighet
- svettningar
- ökat tårflöde
- fläckig hud
- rastlöshet
- pipande andningsljud
- irritation i halsen
- syrebrist i vävnad
- sänkt puls
- hjärtstopp
- kraftiga hjärtslag som kan vara snabba eller oregelbundna (palpitationer)
- bröstsmärta (inte i hjärtat)
- inflammation i hinnorna som täcker ögonglob och ögonlock
- buksmärta
- matsmältningsbesvär
- sväljsvårigheter
- ledsmärta
- tillfälligt andningsuppehåll eller plötsligt andningsstillestånd
- proteinförlust i urinen
- nefrotiskt syndrom: svullnad i benen, allmän svullnad och proteinförlust i urinen
- svullnad och förtjockning av huden vid infusionsstället vid läckage av produkten utanför blodkärlen
- röda handflator
- övergående hudmissfärgning
- rodnad vid infusionsstället
- nässelutslag (hudutslag) vid infusionsstället
- klåda vid infusionsstället
- blåsa

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Myozyme ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Efter spädning bör produkten användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har emellertid visat hållbarhet upp till 24 timmar vid 2 till 8°C samt vid förvaring i skydd mot ljus.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är alglukosidas alfa. En injektionsflaska innehåller 50 mg alglukosidas alfa. Efter rekonstituering innehåller lösningen 5 mg alglukosidas alfa/ml och efter spädning varierar koncentrationen mellan 0,5 mg och 4 mg per ml.
- Övriga innehållsämnen är
 - Mannitol (E421)
 - Natriumvätefosfatmonohydrat (E339)
 - natriumdivätefosfatheptahydrat (E339)
 - polysorbat 80 (E433).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Myozyme är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning i en injektionsflaska (50 mg/flaska). Varje förpackning innehåller 1, 10 eller 25 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Pulvret är vitt till benvitt. Efter beredning är det en klar, färglös till ljusgul lösning, som kan innehålla partiklar. Den beredda lösningen måste spädas ytterligare.

Innehavare av godkännande för försäljning

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Finland

Sanofi Oy
Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning – rekonstitution, spädning och administrering

Myozyme skall beredas med vatten för injektionsvätskor, utspätt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning innan det ges som intravenös infusion. Rekonstitution och spädning skall genomföras enligt godkända rutiner och med särskild hänsyn till aseptik.

På grund av produktens äggvitehaltiga natur kan partikelbildning förekomma i den rekonstituerade lösningen och de slutliga infusionspåsarerna. Därför bör ett inloppsfilter med lågprotein bindningsgrad och en porstorlek på 0,2 mikrometer användas vid administrering. Det har visat sig att ett sådant filter avlägsnar synliga partiklar utan att följden blir någon märkbar förlust av protein eller aktivitet.

Beräkna det antal injektionsflaskor som skall rekonstitueras baserat på patientens individuella dosering (mg/kg) och ta ut erforderligt antal injektionsflaskor ur kylskåpet så att de når rumstemperatur (ungefär 30 minuter). Varje injektionsflaska Myozyme är endast avsedd för engångsbruk.

Använd aseptisk teknik

• Rekonstitution

Bered varje injektionsflaska Myozyme 50 mg med 10,3 ml vatten för injektionsvätskor med hjälp av en nål vars diameter inte överstiger 20 gauge. Tillsätt vatten för injektionsvätskor långsamt och droppvis längs flaskans sida och inte direkt på den frystorkade kakan. Luta och rulla varje injektionsflaska försiktigt. Injektionsflaskan får inte vändas upp och ned, snurras eller skakas. Den rekonstituerade volymen är 10,5 ml innehåller 5 mg/ml, och ser ut som en klar, färglös till ljusgul lösning som kan innehålla partiklar i form av tunna vita strimmor eller genomskinliga fibrer. Inspektera omedelbart de rekonstituerade injektionsflaskorna med tanke på främmande föremål och missfärgning. Om andra främmande partiklar än de ovan beskrivna kan ses, eller om lösningen är missfärgad, skall den inte användas. Den beredda lösningens pH är ungefär 6,2.

Efter beredning skall flaskorna omedelbart spädas ytterligare (se nedan).

• Spädning

Efter rekonstitution enligt ovan innehåller den rekonstituerade lösningen i injektionsflaskan 5 mg alglukosidas alfa per ml. Den rekonstituerade volymen gör att man kan dra upp exakt 10,0 ml (motsvarar 50 mg) från varje injektionsflaska. Detta skall sedan spädas ytterligare enligt följande: Dra långsamt upp den rekonstituerade lösningen från varje injektionsflaska tills den volym som behövs för patientens dos erhållits med hjälp av en nål vars diameter inte överstiger 20 gauge. Den rekommenderade slutkoncentrationen alglukosidas i infusionspåsarerna varierar mellan 0,5 mg/ml och 4 mg/ml. Avlägsna luften i infusionspåsen. Ta också bort en lika stor volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning som skall ersättas med rekonstituerat Myozyme. Injicera långsamt rekonstituerat Myozyme direkt i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Vänd försiktigt upp och ned på eller massera infusionspåsen för att blanda den utspädda lösningen. Skaka inte infusionspåsen.

Den färdiga lösningen skall administreras så snart som möjligt efter beredning.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

- **Administrering**

Det rekommenderas att man påbörjar administreringen av den utspädda lösningen inom tre timmar. Den totala tiden mellan rekonstitution och slutförande av infusionen bör inte överstiga 24 timmar.

Den rekommenderade dosregimen för Myozyme är 20 mg/kg kroppsvikt administrerat en gång varannan vecka som intravenös infusion.

Infusionerna skall ökas gradvis. Man rekommenderar att infusionen börjar med en hastighet av 1 mg/kg/timme och gradvis ökas med 2 mg/kg/timme var 30:e minut om det inte finns några tecken på IAR (infusionsrelaterade reaktioner) tills en maximumhastighet på 7 mg/kg/timme nås.