

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Myozyme 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 50 mg af alglucosidasa alfa.

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt til beinhvítt þurrefni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

Myozyme er ætlað fullorðnum og börnum á öllum aldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

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

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

Börn og aldraðir

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

Sjúklingar með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi

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

Lyfjagjöf

Myozyme skal gefið með innrennsli í bláæð.

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

Innrennsli heima

Íhuga má innrennsli með Myozyme heima hjá sjúklingum sem þola innrennslið vel og hafa ekki sögu um miðlungs miklar eða verulegar innrennslistengdar aukaverkanir í nokkra mánuði. Ákvörðunina um að sjúklingur færist yfir í innrennsli heima á að taka samkvæmt mati og ráðleggingum meðferðarlæknis.

Allt sem viðkemur innrennsli heima, aðföng og aðferðir, þ.m.t. þjálfun þarf að vera búið að setja upp og framkvæma og vera aðgengilegt fyrir heilbrigðisstarfsmanninn. Innrennsli heima á að vera undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns sem á alltaf að vera hægt að ná í á meðan á innrennsli heima stendur og í einhvern ákveðinn tíma eftir innrennsli.

Skammtur og innrennslishraði á að haldast stöðugur á meðan það fer fram heima og ekki breyta án samráðs við heilbrigðisstarfsmann.

Meðferðarlæknir og/eða hjúkrunarfræðingur eiga að veita sjúklingi og/eða umönnunaraðila viðeigandi upplýsingar varðandi þjálfun áður en innrennsli heima hefst.

Ef sjúklingurinn fær aukaverkanir meðan á innrennsli heima stendur á að stöðva innrennslið án tafar og veita viðeigandi meðferð við einkennum (sjá kafla 4.4). Mögulega þurfa síðari innrennsli að fara fram á sjúkrahúsi eða á viðeigandi göngudeild þar til engar slíkar aukaverkanir koma fram.

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi/bráðaofnæmisviðbrögð

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

Innrennslistengdar aukaverkanir

Hjá u.þ.b. helmingi sjúklinga sem fengu meðferð með Myozyme í klínískum rannsóknum á sjúkdómnum frá barnæsku og 28% sjúklinga sem fengu meðferð með Myozyme í klínískri rannsókn á síðkomnum einkennum, komu fram innrennslistengdar aukaverkanir. Innrennslistengdar aukaverkanir eru skilgreindar sem allar aukaverkanir sem koma fram meðan á innrennsli stendur eða á fyrstu klukkustundum eftir að innrennsli lýkur. Sumar aukaverkanir voru alvarlegar (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með sjúkdóminn frá barnæsku sem fengu meðferð með stærri skammti (40 mg/kg) kom fram tilhneiging til meiri einkenna þegar innrennslistengdar aukaverkanir komu fram. Sjúklingar með sjúkdóminn frá barnæsku, sem mynda háa IgG-mótefnatítur, virðast vera í meiri hættu á að fá oftár

innrennslistengdar aukaverkanir. Samt sem áður komu innrennslistengdar aukaverkanir fram óháð mótefnatítrum. Sjúklingar sem eru með bráðan sjúkdóm (t.d. lungnabólgu, blóðsykingu) þegar þeir fá Myozyme innrennsli virðast í meiri hættu hvað varðar innrennslistengdar aukaverkanir. Íhuga skal vandlega klínískt ástand sjúklings áður en Myozyme er gefið. Fylgjast skal vel með sjúklingunum og tilkynna allar innrennslistengdar aukaverkanir, seinni aukaverkanir og hugsanleg ónæmisviðbrögð til markaðsleyfishafa.

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

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

Ónæmingargeta

Áhrif IgG mótefnamyndunar á öryggi og verkun voru metin í klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Hjá flestum sjúklingum í klínísku rannsóknunum mynduðust IgG mótefni gegn alglucosidasa alfa og mótefnavending kom yfirleitt fram innan við 3 mánaða meðferð. Því er búist við að myndun IgG mótefna komi fram hjá flestum sjúklingum sem fá meðferð með Myozyme. Almennt var ekki fylgni milli þess tíma þegar innrennslistengdar aukaverkanir koma fram og því hvenær IgG-mótefni myndast. Innrennslistengdar aukaverkanir geta komið fram við öll gildi mótefnatíttra, þó tilhneiging um tíðari innrennslistengdar aukaverkanir hafi komið fram við hærri gildi IgG mótefnatíttra. Klínísk áhrif verkunar var fjölþætt þó myndun hárra og varanlegra gilda IgG mótefnatíttra sé ráðandi þáttur.

Varðandi sjúklinga sem hafa verið með Pompe-sjúkdóminn frá barnæsku, var tilhneigin meðal þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með hærri skammti (40 mg/kg) að mynda hærri gildi IgG mótefnatíttra. Enn fremur hefur verið sýnt fram á að CRIM (Cross Reactive Immunologic Material) ástand tengist ónæmissvörun og svörun sjúklinga við ensímuppbótarmeðferðum. Neikvætt CRIM ástand, vísbending um að engin innræn ensím finnist, er áhættuþáttur fyrir myndun hárra og varanlegra gilda IgG mótefnatíttra. Áhættan er meiri meðal CRIM-neikvæðra sjúklinga heldur en meðal CRIM-jákvæðra sjúklinga og er ráðandi þáttur fyrir lélega útkomu. Samt sem áður hafa háir og varanlegir IgG-mótefnatíttrar einnig greinst hjá takmörkuðum fjölda CRIM-jákvæðra sjúklinga, venjulega sem eru með mjög lág gildi innri ensíma.

Með tilliti til sjúklinga með síðkominn Pompe-sjúkdóm, sýndu flestir annaðhvort stöðug eða minnkuð gildi mótefnatíttra með tímanum. Myndun hárra og varanlegra IgG mótefnatíttra er sjaldgæft hjá sjúklingum með síðkominn Pompe-sjúkdóm. Á þann hátt eru áhrif IgG mótefna takmarkaðri hjá sjúklingum með síðkominn Pompe-sjúkdóm.

Fylgjast á með IgG mótefnatítrum út frá klínískum einkennum. Sterklega er mælt með að taka sermissýni í upphafi áður en fyrsta innrennsli er gefið. Fyrir sjúklinga sem hafa verið með Pompe-sjúkdóminn frá barnæsku er lagt til reglulegt eftirlit á fyrsta ári meðferðar (dæmi: á 3 mánaða fresti) og síðan eftirlit háð klínísku ástandi og gildum mótefnatíttra. Fyrir sjúklinga með síðkominn Pompe-sjúkdóm skal meta myndun mótefna innan 6 mánaða og síðan eftirlit eftir því sem við á klínískt með tilliti til öryggis og verkunar.

Hjá sjúklingum sem sýna ofnæmisviðbrögð má einnig mæla gildi IgE mótefna við alglucosidasa alfa og annarra bráðafnæmisvaka. Aukin hættu virðist vera á að sjúklingar sem mynda IgE-mótefni við alglucosidasa alfa fái innrennslistengdar aukaverkanir þegar Myozyme er gefið aftur (sjá kafla 4.8).

Því skal hafa nánara eftirlit með þessum sjúklingum á meðan Myozyme er gefið. Endurgjöf á Myozyme tókst hjá nokkrum IgE-jákvæðum sjúklingum með hægara innrennsli og minni upphafsskömmtum og þeir hafa áfram fengið Myozyme undir nánú klínísku eftirliti.

Mótefna-miðluð viðbrögð

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

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

Ónæmistemprun

Upplýsingar um ónæmingargetu í klínískum rannsóknum og birtum greinum hjá CRIM-neikvæðum sjúklingum sem höfðu verið með sjúkdóminn frá barnæsku benda til að meðferð til þess að framkalla ónæmisþol (ITI, immune tolerance induction) hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið alglucosidasa alfa (fyrirbyggjandi meðferð til þess að framkalla ónæmisþol) geti skilað árangri við að koma í veg fyrir eða dregið úr háum og varanlegum mótefnatíttra gegn alglucosidasa alfa. Upplýsingar frá nokkrum sjúklingum með háan og varanlegan mótefnatíttra með eða án hömlunarvirgni sýndu fram á takmörkuð áhrif meðferðar við að framkalla ónæmisþol. Betri meðferðarsvörun var hjá yngri sjúklingum með sjúkdóm sem var skemur á veg kominn sem fengu fyrirbyggjandi meðferð til þess að framkalla ónæmisþol áður en hár og varanlegur mótefnatíttri kom fram sem bendir til þess að ef meðferð til þess að framkalla ónæmisþol er hafin snemma getur það bætt klínísku ávinning. Meðferð til þess að framkalla ónæmisþol getur þurft að vera einstaklingsmiðuð (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með Pompe-sjúkdóm eiga á hættu að fá öndunarfærasýkingar vegna framsækinna áhrifa sjúkdómsins á vöðva í öndunarfærum. Sjúklingar með Pompe-sjúkdóm sem fá ónæmisbælandi lyf geta verið í enn meiri hættu á að fá verulegar sýkingar og náði eftirlit er ráðlagt. Banvænar og lífshættulegar öndunarfærasýkingar komu fram hjá sumum þessara sjúklinga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun alglucosidasa alfa á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota Myozyme á meðgöngu nema meðferð með alglucosidasa alfa sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Takmarkaðar upplýsingar benda til að alglucosidasi alfa skiljist út í brjóstamjólk í mjög lágum styrk. Ekki er búist við neinum klínískum áhrifum á börn sem eru á brjósti vegna lítils flutnings yfir í brjóstamjólk og óverulegs aðgengis. Íhuga má því brjóstgjöf meðan á meðferð með Myozyme stendur. Sem varúðarráðstöfun má íhuga að gera hlé á brjóstgjöf í 24 klst. eftir hvern skammt.

Frjósemi

Klínískar upplýsingar sem liggja fyrir um áhrif alglucosidasa alfa á frjósemi eru of takmarkaðar til að hægt sé að meta áhrifin. Forklínískar upplýsingar leiddu ekki í ljós neinar marktækar aukaverkanir (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Pompe-sjúkdómur sem fram kom í barnæsku

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

Síðkominn Pompe-sjúkdómur

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

Tafla með aukaverkunum

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

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir (Æskilegt stig hugtaks)		Viðbótaraukaverkanir ⁴
		Pompe-sjúkdómur sem fram kom í barnæsku ¹	Síðkominn Pompe-sjúkdómur ²	Pompe-sjúkdómur sem fram kom í barnæsku og síðkominn Pompe-sjúkdómur
Ónæmiskerfi	algengar		Ofnæmi	

Geðræn vandamál	algengar	Æsingur		
	tíðni ekki þekkt			Æsingur Óróleiki
Taugakerfi	algengar	Skjálfti	Sundl Náladofi Höfuðverkur ³	
	tíðni ekki þekkt			Skjálfti Höfuðverkur Svefnþrungi Yfirlið Sviðatilfinning
Augu	tíðni ekki þekkt			Tárubólga
Hjarta	mjög algengar	Hraðtaktur		
	algengar	Blámi		
	tíðni ekki þekkt			Hjartastopp Hægtaktur Hraðtaktur Blámi Hjartsláttarónot
Æðar	mjög algengar	Roði í andliti		
	algengar	Háprýstingur Fölvi	Roði í andliti	
	tíðni ekki þekkt			Háprýstingur Lágprýstingur Æðasamdráttur Fölvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	mjög algengar	Hraðöndun Hósti		
	algengar		Herpingur í hálsi	
	tíðni ekki þekkt			Öndunarstopp Öndunarstöðvun Andnauð Astmi Berkjukrampi Önghljóð Kokbjúgur Mæði Hraðöndun Herpingur í hálsi Erting í hálsi Sog (stridor) Hósti Súrefnisskortur
Meltingarfæri	mjög algengar	Uppköst		
	algengar	Klígja Ógleði	Niðurgangur Uppköst Ógleði ³	

	tíðni ekki þekkt			Kviðverkir Klígja Meltingartruflanir Kyngingartregða
Húð og undirhúð	mjög algengar	Ofsakláði Útbrot		
	algengar	Roði í húð Dröfnuörðuútbrot Dröfnuútbrot Örðuútbrot Kláði	Ofsakláði Örðuútbrot Kláði Ofsviti	
	tíðni ekki þekkt			Bjúgur umhverfis augu Marmarahúð (livedo reticularis) Aukin táraseyting Útbrot Roði í húð Ofsviti Roði í lófum Tímabundnar litabreytingar í húð Blöðrur
Stoðkerfi og bandvefur	algengar		Vöðvakrampar Vöðvakippir Vöðvabrautir	
	tíðni ekki þekkt			Liðverkir
Nýru og þvagfæri	tíðni ekki þekkt			Nýrungaheilkenni Prótein í þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	mjög algengar	Sótthiti		
	algengar	Pirringur Kuldahrollur	Sótthiti Óþægindi fyrir brjósti Bjúgur á útlimum Staðbundin bólga Þreyta ³ Hitatilfinning	

	tíðni ekki þekkt			Verkur fyrir brjósti Andlitsbjúgur Hitatilfinning Sótthiti Kuldahrollur Óþægindi fyrir brjósti Pirringur Kuldatilfinning í útlimum Þróttleysi Lasleiki Kuldatilfinning Verkur á innrennslisstað Viðbrögð á innrennslisstað Þroti á innrennslisstað Herslismyndun á innrennslisstað Utanæðaleki (extravasation) á innrennslisstað Roði á innrennslisstað Ofsakláði á innrennslisstað Kláði á innrennslisstað
Rannsóknani ðurstöður	mjög algengar	Minnkuð súrefnismettun		
	algengar	Hraðari hjartsláttur Hækkun blóðþrýstings Hækkun líkamshita	Hækkun blóðþrýstings	
	tíðni ekki þekkt			Minnkuð súrefnismettun Hraðari hjartsláttur Lækkaður blóðþrýstingur

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

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

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

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

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

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtn

Í klínískum rannsóknum voru notaðir skammtar allt að 40 mg/kg líkamsþyngdar. Auknar líkur eru á innrennslistengdum aukaverkunum við stærri skammta eða meiri innrennslishraða en mælt er fyrir um (sjá kafla 4.4).

Einkenni og teikn

Tilkynnt hefur verið um innrennslistengdar aukaverkanir, þ.m.t.:

- bláma, hraðtakt, hjartsláttarónot
- súrefnisshort, mæði, hósta
- sundl, höfuðverk, bragðskynstruflun
- háþrýsting, roða í andliti
- bjúg í tungu, uppköst, niðurgang, ógleði
- brjóstverk, óþægindi fyrir brjósti, herping í hálsi, sótthita, kuldahroll, kuldatilfinningu, roða á innrennslisstað
- vöðvaþrautir
- roða í húð

Meðferð

Ef ofskömmtn á sér stað á að minnka innrennslishraðann eða stöðva innrennslið tímabundið. Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmtn alglucosidasa alfa. Fylgjast á með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og, ef við á, hefja tafarlaust viðeigandi meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

ATC flokkur: A16AB07.

Pompe-sjúkdómur

Pompe-sjúkdómur er sjaldgæfur, stigvaxandi og banvænn efnaskiptavöðvakvilli sem talið er að komi fyrir í heiminum í tíðninni 1 af hverjum 40.000 fæðingum. Önnur nöfn yfir Pompe-sjúkdóm eru glýkógengeymdargalli af gerð II (glycogen storage disease type II [GSD-II]), sýrumaltasaskortur (acid maltase deficiency [AMD]) og glýkógenkvilli af gerð II (glycogenosis type II). Pompe-sjúkdómur telst til leysikornasjúkdóma (lysosomal storage disorders) því hann stafar af skorti á náttúrulegum hydrolasa í leysikornum, sýru α -glucosidasa (GAA), sem umbreytir glýkógeni í leysikornum í glúkósa. Skortur á þessu ensími leiðir til uppsöfnunar glýkógens í ýmsum vefjum, sérstaklega í hjarta-, öndunarfæra- og beinagrindarvöðvum sem leiðir til ofvaxtarhjärtavöðvakvilla og stigvaxandi vöðvamáttleysis, þ.m.t. skertrar öndunarstarfsemi.

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

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

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

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

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

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

Verkunarháttur

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

Verkun og öryggi

Pompe-sjúkdómur frá barnæsku, klínískar rannsóknir á sjúklingum sem eru 6 mánaða og yngri
Öryggi og verkun Myozyme var metið í slembaðri, opinni, klínískri lykilrannsókn með sögulegum samanburði (historically controlled) sem í tóku þátt 18 sjúklingar með sjúkdóminn frá barnæsku sem ekki fengu öndunarhjálp og voru 6 mánaða eða yngri þegar meðferð hófst. Sögulegi samanburðarhópurinn sem ekki hafði fengið meðferð var valinn þannig að hann líktist þeim sem tóku þátt í grunnrannsókninni og var valinn á grundvelli aftursýnnar rannsóknar á eðlilegri framvindu sjúkdóms hjá (n=42) sjúklingum sem höfðu fengið Pompe-sjúkdóm í barnæsku. Sjúklingunum var slembiraðað þannig að þeir fengu annaðhvort 20 mg/kg eða 40 mg/kg einu sinni á tveggja vikna fresti í 52 vikur. Eftir að minnsta kosti 52 vikur voru 16 af þessum 18 sjúklingum skráðir í viðbótarrannsókn til að fá áframhaldandi meðferð með sama skammti í allt að þrjú ár (150 vikur).

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

öndunarhjálp. Einn sjúklingur til viðbótar lést eftir rannsóknina og annar eftir að hafa hætt þátttöku í rannsókninni.

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

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

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

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

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

Eftir 52 vikur meðhöndlunar höfðu 14 af 18 sjúklingum (77,8%) viðhaldið eða bætt „þyngd miðað við aldur“ hundraðshlutamörk (ofar en 3. hundraðshlutamarki), 14 af 15 sjúklingum (93,3%) mældust ofan við 3. hundraðshlutamark miðað við lengd og 12 af 15 sjúklingum (80,0%) mældust ofan við 3. hundraðshlutamark miðað við höfuðummál. Á öðru ári meðhöndlunar, höfðu 15 af 17 sjúklingum aukið enn frekar „þyngd miðað við aldur“ hundraðshlutamörk (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 78 til 142 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 111 vikur), 10 af 16 sjúklingum höfðu bætt enn frekar „lengd miðað við aldur“ hundraðshlutamörk (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 90 til 130 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 113 vikur) og 11 af 15 sjúklingum aukið enn frekar „höfuðummál miðað við aldur“ hundraðshlutamörk (þar sem lengd meðhöndlunar fyrir hvern sjúkling var frá 90 til 130 vikur, miðgildi tímabils eftirfylgni var 110 vikur). Eftir 104 vikur meðhöndlunar, höfðu allir 13 sjúklingarnir sem gögn voru til um, haldið við eða bætt „þyngd miðað við aldur“ hundraðshlutamörk (ofar en 3. hundraðshlutamark), allir 12 sjúklingarnir sem gögn voru til um voru ofan við 3. hundraðshlutamark miðað við lengd og allir 12 sjúklingarnir sem gögn voru til um voru ofan við 3. hundraðshlutamark miðað við höfuðummál.

Greiningar á verkun leiddu ekki í ljós marktækan mun milli skammtahópanna tveggja hvað varðar lifun, lifun án ífarandi öndunarhjálp, lifun án hvers konar öndunarhjálp, minnkun á massa vinstri

slegils, aukningu á vaxtargildum og áfangaskref í hreyfifroska. Á grundvelli þessara niðurstaðna er mælt með að nota 20 mg/kg skammtinn aðra hverja viku.

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

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

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

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

Tafla 3: Niðurstöður endapunkta um lifun samkvæmt Cox aðhvarfslíkans

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

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

Eftir 52 vikur meðhöndlunar minnkaði massi vinstri slegils miðað við grunnigildi hjá öllum 12 sjúklingunum sem gögn voru fáanleg um og var hann innan eðlilegra marka hjá 6 af 12 sjúklingum. Eftir fyrsta ár (58 til 168 vikur) meðhöndlunar minnkaði massi vinstri slegils enn frekar hjá 9 af 12 sjúklingum sem gögn voru fáanleg um. Eftir 104 vikur meðhöndlunar var mat á massa vinstri slegils fáanlegt fyrir 10 sjúklinga og lækkaði hann að eðlilegum mörkum hjá 9 sjúklingum.

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

hreyfigetu í neinni af þeim stöðum sem metnar voru og 1 sjúklingur aðeins með starfræna getu til að setjast í síðustu rannsóknarheimsókn.

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

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

Meðferð til þess að framkalla ónæmisþol hjá þeim sem hafa verið með sjúkdóminn frá barnæsku

Meðferð til þess að framkalla ónæmisþol og notkun alglucosidasa alfa var metið í einni klíniskri rannsókn og í afturvirkri skoðun á skráum hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið ensímuppbótarmeðferð við upphaf meðferðarinnar og einni klíniskri rannsókn hjá sjúklingum sem þegar höfðu fengið alglucosidasa alfa við upphaf meðferðar til þess að framkalla ónæmisþol.

Afturvirk skoðun á skráum við Duke Center leiddi í ljós 21 CRIM-neikvæðan sjúkling sem hafði fengið sjúkdóminn í barnæsku þar af höfðu 19 sjúklingar ekki fengið ensímuppbótarmeðferð þegar meðferð til þess að framkalla ónæmisþol hófst. Af þessum 21 sjúklingi voru 16 á lífi við lok rannsóknarinnar þar sem miðgildistími ensímuppbótarmeðferðar fram að síðasta mati var 44,6 mánuðir (á bilinu: 5,7 til 105,47); 5 sjúklingar létust vegna öndunarbílunar og þar sem sjúkdómur ágerðist, enginn þeirra hafði fengið ensímuppbótarmeðferð við upphaf meðferðar með ensímuppbót + meðferð til þess að framkalla ónæmisþol. Hjá yngri greindum sjúklingum sem fengu meðferð snemma og fengu meðferð til þess að framkalla ónæmisþol samhliða ensímuppbótarmeðferð var tilhneiging til betri lifunartíðni en hjá sjúklingum sem fengu svipaða meðferð þegar þeir voru eldri. Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu að fyrirbyggjandi meðferð til þess að framkalla ónæmisþol kemur í veg fyrir eða dregur úr myndun mótefna gegn alglucosidasa alfa með tímanum sem getur viðhaldið klínískum ávinningi vegna ensímuppbótarmeðferðar og bætt lifun hjá CRIM-neikvæðum sjúklingum sem hafa verið með sjúkdóminn frá barnæsku.

Síðkominn Pompe-sjúkdómur, klínísk lykilrannsókn

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

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

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

Myozyme

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

Síðkominn Pompe-sjúkdómur; aðrar klínískar rannsóknir og greiningar

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

- Ein rannsókn í Hollandi með 102 sjúklingum með síðkominn sjúkdóm þar sem miðgildi eftirfylgni var 5 ár (60 mánuðir).
- Ein rannsókn á Ítalíu með 74 sjúklingum með síðkominn sjúkdóm með allt að 48 mánaða eftirfylgni.
- Ein rannsókn í Þýskalandi með 38 sjúklingum með síðkominn sjúkdóm með 36 mánaða eftirfylgni.
- Ein rannsókn í Hollandi með 69 sjúklingum með síðkominn sjúkdóm þar sem miðgildi eftirfylgni var 23 mánuðir.

Þessar fjórar rannsóknir með Myozyme benda til jafnvægis varðandi hreyfigetu eða bættrar hreyfigetu og jafnvægis á lungnastarfsemi í allt að 5 ár í rannsókninni í Hollandi með 102 sjúklingum með síðkominn sjúkdóm.

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

Bættur vöðvastyrkur var staðfestur í allt að 5 ár í rannsókninni í Hollandi með 102 sjúklingum með síðkominn sjúkdóm.

Í tveimur viðbótar opnum klínískum rannsóknum með Myozyme með 24 mánaða eftirfylgni kom mismunandi svörun varðandi hreyfigetu og öndunarstarfsemi fram hjá 10 sjúklingum með verulegan,

síðkominn Pompe-sjúkdóm (meðalalvarlega til alvarlega skerta hreyfigetu og öndunarstuðning), aðallega sem lítilsháttar bati (AGLU03105, AGLU04107).

Í opinni klínískri rannsókn var lagt mat á öryggi og verkun Myozyme hjá 5 sjúklingum sem fengið höfðu síðkominn Pompe-sjúkdóm og voru 5 til 15 ára þegar meðferð (AGLU02804) hófst. Sjúklingarnir fengu Myozyme 20 mg/kg einu sinni á tveggja vikna fresti í 26 vikur. Allir sjúklingarnir höfðu fótavist og aðeins einn sjúklinganna þurfti einhverja öndunarhjálpm (1 sjúklingur þurfti öndunarhjálpm sem ekki var ífarandi, á nóttunni). Af þeim 3 sjúklingum sem voru með umtalsverða lungnakvilla þegar þeir voru metnir til þátttöku í rannsókninni/í upphafi rannsóknar („percentage predicted“ heildarfráblástur (forced vital capacity) í sitjandi stellingu var á bilinu 58-67%) sýndu tveir fram á klínískt marktæka framför í heildarfráblæstri (+11,5% og +16,0%) í sitjandi stellingu í viku 26. Mat á hreyfigetu gaf ólíkar niðurstöður.

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

Síðkominn Pompe sjúkdómur, niðurstöður skráðar af sjúklingi

Í IPA (International Pompe Association/Erasmus Medical Center (Hollandi) Pompe könnun var lagt mat á áhrif Myozyme á mismunandi niðurstöður sjúklings sem safnað var árlega:

- Myozyme dró marktækt úr hættu á að verða háður hjólastól: hvenær sem er á eftirfylgni-tímabilinu var ólíklegra að sjúklingar með síðkominn Pompe sjúkdóm sem fengu meðferð yrðu háðir hjólastól miðað við sjúklinga sem fengu ekki meðferð (áhættuhlutfall: 0.36; 95% CI: 0,17; 0,75 í rannsókn með 198 sjúklingum sem hægt var að meta þar sem miðgildi eftirfylgni var 5 ár). Ekki var sýnt fram á áhrif á öndunarstuðning í rannsókninni.
- Eftir meðferð í 3 ár með Myozyme hjá 163 fullorðnum sjúklingum urðu marktækar framfarir með tilliti til meðalgildis FFS (Fatigue Severity Scale) skorar eða um 0,13 stig á ári ($p < 0,001$) sem samkvæmt þessari rannsókn bendir til þess að meðferð stuðli að því að draga úr þreytu. Fyrir meðferð með Myozyme (miðgildi eftirfylgni 4 ár) var meðalgildi FFS skorar í jafnvægi við u.þ.b. 5,3 stig.
- Bati varð og jafnvægi komst á fyrir tilstilli Myozyme með tilliti til heilsutengdra lífsgæða við þátttöku 174 fullorðinna sjúklinga þar sem miðgildi eftirfylgni var 4 ár (á bilinu 0,5-8) bæði fyrir meðferð og meðan á henni stóð.
 - Við afturför fyrir meðferð (-0,73 stig á ári; 95% CI: -1,07; -0,39) urðu framfarir með tilliti til líkamlegra þátta fyrstu 2 ár Myozyme meðferðar í SF36 könnuninni þar sem sjúklingar skráðu niðurstöður (1,49 stig á ári; 95% CI: 0,76; 2,21) og jafnvægi hélst eftir það.
 - Við afturför fyrir meðferð (-0,49 stig á ári; 95% CI: -0,64; -0,34) komst jafnvægi á með tilliti til RHS (Rotterdam Handicap Scale) stiga við Myozyme meðferð (-0,02 stig á ári; 95% CI: -0,17; 0,13).

Að lokum voru áhrif Myozyme meðferðar á athafnir daglegs lífs samkvæmt R-PACT (Rasch-Built Pompe-Specific Activity) mæld í 5 ára framskyggnu rannsókninni í Hollandi með 102 fullorðnum sjúklingum með síðkominn Pompe-sjúkdóm. Framfarir urðu með tilliti til R-PACT skorar um 3,6 prósentustig ($p = 0,004$) eftir meðferð í 5 ár, samanborið við upphafsgildi, sem sýnir fram á ávinning af notkun Myozyme hjá þessum sjúklingum.

Pompe gagnagrunnurinn

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

5.2 Lyfjahlvörf

Pompe-sjúkdómur sem fram kom í barnæsku

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

Dreifing og brotthvarf

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

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf voru skammtaháð og breyttust ekki með tímanum.

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

Síðkominn Pompe-sjúkdómur

Lyfjahlvörf alglucosidasa alfa voru metin í rannsókn hjá 5 sjúklingum með síðkominn Pompe-sjúkdóm á aldrinum 6 til 15 ára og fengu alglucosidasa alfa 20 mg/kg einu sinni á tveggja vikna fresti. Enginn munur var á lyfjahlvörfum alglucosidasa alfa hjá þessum ungu sjúklingum með síðkominn sjúkdóm í samanburði við sjúklinga er fengu sjúkdóminn í barnæsku.

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

Dreifing og brotthvarf

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

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

Virkur helmingunartími (klst.)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4
---------------------------------------	-----------	-----------	-----------

Takmörkuð gögn liggja fyrir um hvort IgG-mótefni við alglucosidasa alfa hefðu áhrif á lyfjahvörf. Hærrí meðalúthreinsun, lægra meðaltal AUC og lægra meðaltal C_{max} kom fram hjá 5 sjúklingum sem reyndust jákvæðir fyrir hömlun á frumuupptöku ensíms. Engin augljós tenging var á milli hömlunar upptöku og samsettra aðalendapunkta verkunar (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Lyfjagjöf með 40 mg/kg Myozyme í bláæð annan hvern dag hjá músum með samhliða gjöf diphenhýdrámins á tímabilinu frá því þegar líffæri myndast og meðan á mjólkurgjöf stóð leiddi til aukinnar dánartíðni afkvæma meðan á mjólkurgjöf stóð. Engin áhrif á aðra þætti sem voru skoðaðir komu fram, þ.m.t. klínískar athuganir eða þyngdaraukning í F1 kynslóðar afkvæmum. Að auki komu ekki fram áhrif á kynþroska, nám eða minni eða á getuna til að geta af sér afkvæmi hjá F1 kynslóðar músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat (E339)
Tvínatríumfosfatsjöhhýdrat (E339)
Pólýsorbit 80 (E433)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

3 ár.

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

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki má leysa Myozyme upp með neinu öðru en vatni fyrir stungulyf og það síðan þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og síðan gefið með innrennsli í bláæð. Blöndun og þynningu á að framkvæma samkvæmt góðum verklagsreglum, sérstaklega með tilliti til smitgátar.

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

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

Viðhafa skal smitgát

Blöndun

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

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

Þynning

Þegar lyfið hefur verið leyst upp eins og lýst er hér að framan inniheldur lausnin í hettuglasinu 5 mg af alglucosidasa alfa í hverjum ml. Rúmmál lausnarinnar nægir til að með áreiðanlegum hætti er unnt að draga upp 10,0 ml (jafngildir 50 mg) úr hverju hettuglasi. Síðan skal þynna lausnina frekar á eftirfarandi hátt: Dragið lausnina varlega úr hverju hettuglasi þar til nægilegum skammti er náð fyrir viðkomandi sjúkling. Ráðlagður lokastyrkur alglucosidasa í innrennslispokunum er á bilinu 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Fjarlægið loft úr innrennslispokanum. Einnig skal fjarlægja svo mikið af natríumklóríð 9 mg/ml(0,9%) stungulyfi, lausn, sem svarar til þess rúmmáls af lausn Myozyme sem bæta á í pokanna. Dælið Myozyme lausninni hægt og rólega beint í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfið, lausn. Hvolfið innrennslispokanum varlega eða nuddið hann varlega til að lausnin blandist. Ekki má hrista pokann eða hreyfa við honum á harkalegan hátt.

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/333/001-003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29/03/2006
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21/02/2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Genzyme Corporation 45, 51, 76, 74, og 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Bandaríkin
Genzyme Flanders, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

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

• **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

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

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarlandi þar sem alglucosidasi alfa er á markaði að allir heilbrigðisstarfsmenn sem búist er við að ávísi, afgreiði og sjái um lyfjagjöf á alglucosidasa alfa fái afhentan eftirfarandi pakka með fræðslufni ætlað til dreifingar í gegnum sérfræðistofnanir:

- Öryggisupplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn fyrir innrennsli heima

Öryggisupplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Fræðslufni sem veitir heilbrigðisstarfsmönnum stuðning í meðhöndlun eftirfarandi atriða sem varða öryggi: Innrennslistengdar aukaverkanir þ.m.t. ofnæmis- og bráðafnæmisviðbrögð,

með eða án myndunar IgG og IgE mótefna; mótefnamiðluð viðbrögð og ónæmingargeta sem leiða til taps á svörun (há viðvarandi gildi IgG mótefnatíttra og/eða hlutleysandi mótefni).

- Próf sem eru ráðlögð:
 - Sterklega er mælt með að sermissýni sé tekið í upphafi áður en fyrsta innrennsli er gefið.
 - Hafa skal reglulegt eftirlit með ónæmisglóbúlíni G (IgG) mótefnatíttrum og íhuga á að framkvæma IgG mótefnapróf fyrir lyfið ef sjúklingar svara ekki meðferð.
 - Hægt er að prófa fyrir hamlandi mótefnum hjá sjúklingum á meðferð ef þeir finna fyrir minni klínískum ávinningi þrátt fyrir áframhaldandi meðferð með Myozyme.
 - Íhuga á ónæmispróf vegna aukaverkana, þ.m.t. IgG og IgE mótefni fyrir lyfinu hjá sjúklingum sem eru í hættu á ofnæmisviðbrögðum.
 - Einnig á að íhuga ónæmispróf hjá sjúklingum sem fá miðlungs mikil/veruleg eða endurtekin viðbrögð á stungustað sem benda til ofnæmisviðbragða, bráðafnæmisviðbragða.
- Hagnýt atriði prófa þeirra sem þjónusta prófin og upplýsingar um tengiliði
 - Lýsing á þeim sem þjónustar prófin: Tiltæk próf, ábending prófs, gerð sýnis, tíðni prófa, söfnunartími.
 - Aðferð við prófun: Skýringarmynd með yfirliti yfir helstu skref fyrir heilbrigðisstarfsmann sem óskar eftir sérhæfðri prófunarþjónustu.

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn fyrir innrennsli heima, innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar varðandi öryggi sem stuðningur við heilbrigðisstarfsmenn (fyrir þá sem ávísa lyfinu og/eða gefa Myozyme) við meðhöndlun sjúklinga sem fá Myozyme heima:

- **Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem ávísa Myozyme:**
 - Kröfur og skipulag fyrir innrennsli heima, þ.m.t. búnaður, formeðferð og bráðameðferðir
 - Hæfnisviðmið fyrir ákvörðun um innrennsli
- **Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem gefa Myozyme:**
 - Læknisskoðun sjúklings áður en lyfjagjöf með innrennsli heima hefst
 - Kröfur og skipulag fyrir innrennsli heima, þ.m.t. búnaður, formeðferð og bráðameðferðir.
 - Ítarlegar upplýsingar um undirbúning og lyfjagjöf Myozyme, þ.m.t. öll skref varðandi undirbúning, blöndun, þynningu og lyfjagjöf.
 - Upplýsingar um teikn og einkenni varðandi innrennslistengd viðbrögð og ráðlagðar aðgerðir til að meðhöndla aukaverkanirnar þegar einkenni koma fram.

Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila fyrir innrennsli heima

Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila, innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar varðandi öryggi:

- Upplýsingar um teikn og einkenni varðandi innrennslistengd viðbrögð og ráðlagðar aðgerðir til að meðhöndla aukaverkanirnar þegar einkenni koma fram.
- Dagbók fyrir innrennsli sem hægt er að nota til að skrá innrennsli og skrifa lýsingu á öllum innrennslistengdum aukaverkunum, þ.m.t. gerð ofnæmisviðbragða fyrir, á meðan og eftir innrennsli.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Myozyme 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Alglucosidasi alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af alglucosidasa alfa

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

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

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

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

Farga skal lyfjaleifum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**MÍÐI FYRIR HETTUGLAS****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Myozyme 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Alglucosidasi alfa

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg

6. ANNÆÐ

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Sanofi B.V. - Holland

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Myozyme 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn Alglucosidasi alfa

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Myozyme og við hverju það er notað

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

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Myozyme

Ekki má nota Myozyme:

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Verðir þú var/vör við verulega sáramyndun í húð, látið þá lækinn vita. Láttu lækinn vita ef þú verður var/vör við þrota í fótleggjum eða almennan þrota. Læknirinn ætti að íhuga að hætta gjöf

Myozyme og hefja viðeigandi meðferð. Læknirinn á að íhuga áhættu og ávinning af því að hefja aftur meðferð með Myozyme.

Notkun annarra lyfja samhliða Myozyme

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

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Takmörkuð reynsla er af notkun Myozyme á meðgöngu. Ekki á að nota Myozyme á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Láttu lækninn vita ef þú hefur barn á brjósti. Takmörkuð reynsla bendir til að Myozyme skiljist út í brjóstamjólki í litlu magni. Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Þess vegna má íhuga brjóstagjöf meðan á meðferð stendur. Samt sem áður getur þú ráðfært þig við lækninn um hvort gera eigi hlé á brjóstagjöf í varúðarskyni, í 24 klst. eftir hvern skammt. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Gættu varúðar við akstur eða notkun verkfæra eða véla rétt eftir innrennsli Myozyme þar sem vart getur orðið við sundl, syfju, skjálfta og/öðla lágan blóðþrýsting.

Myozyme inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Myozyme

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

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

Innrennsli heima

Læknirinn getur metið það svo að þú getir fengið innrennsli með Myozyme heima ef það er öruggt og hentugt. Ef þú færð einhverjar aukaverkanir meðan á innrennsli með Myozyme stendur á starfsmaðurinn sem sér um innrennslið heima að stöðva innrennslið og hefja viðeigandi meðferð við einkennum.

Notkun handa börnum og unglingum

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

Leiðbeiningar um rétta notkun

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

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef notaður er stærri skammtur af Myozyme eða meiri innrennslishraði en mælt er fyrir um geta komið fram innrennslistengdar aukaverkanir. Einkenni slíkra aukaverkana geta verið:

- blámi á húð eða á vörum vegna súrefnisskorts í vefjum, hraðari hjartsláttur, hjartsláttarónot
- öndunarerfiðleikar, hósti
- sundl, höfuðverkur, bragðskynstruflanir
- hár blóðþrýstingur, hitakóf
- þroti á tungu, uppköst, niðurgangur, ógleði
- brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, herpingur í hálsi, hiti, kuldaþrollur, kuldatilfinning, roði á innrennslistað
- vöðvaverkir

- roði í húð

Ef þú færð slíka aukaverkun skaltu segja læknum frá því þegar í stað (sjá kafla 2). Dregið verður úr innrennslishraðanum eða hlé gert á innrennslinu og hugsanlega gerðar viðeigandi ráðstafanir til leiðréttingar.

Ef gleymist að nota Myozyme

Ef þú missir af innrennsli skaltu hafa samband við lækni.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Aukaverkanir komu aðallega fram á meðan verið var að gefa sjúklingunum lyfið eða stuttu eftir („innrennslistengdar aukaverkanir“). Sumar þessara innrennslistengdu aukaverkana voru alvarlegar eða lífshættulegar. Tilkynnt hefur verið um lífshættuleg viðbrögð hjá sumum sjúklingum, þ.á m. mjög alvarleg almenn ofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmislost. Einkenni slíkra aukaverkana eru lágur blóðþrýstingur, mjög hraður hjartsláttur, öndunarerfiðleikar, uppköst, þroti í andliti, á vörum og tungu, ofsakláði eða útbrot. Sumir sjúklingar hafa fengið innrennslistengdar aukaverkanir sem lýstu sér með flensulíkum einkennum sem stóðu yfir í nokkra daga eftir að innrennsli lauk.

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

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

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

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

- Fölvi
- Hækkaður eða hár blóðþrýstingur
- Blámi húðar
- Kuldahrollur
- Æsingur
- Skjálfti
- Höfuðverkur
- Stingir
- Sársauki eða staðbundin viðbrögð á innrennslisstað
- Sundl
- Pírringur
- Kláði í húð
- Klígja
- Þroti í andliti, bólginn háls eða alvarleg samtengd bólga í andliti, hálsi og tungu vegna alvarlegra ofnæmisviðbragða

- Bólgur hand- og fótleggir
- Ógleði
- Óþægindi fyrir brjósti
- Þrengingar í hálsi
- Niðurgangur
- Þreyta
- Vöðvaverkir
- Vöðvakrampar
- Alvarleg húðsár
- Roði í húð

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

- Þroti í kringum augu
- Astmi
- Óeðlileg hljóð við öndun, þ.m.t. blísturshljóð
- Öndunarerfiðleikar (þ.m.t. mæði)
- Kuldatilfinning í útlimum (s.s. höndum og fótum)
- Lækkaður eða lágur blóðþrýstingur
- Þrenging æða sem hægir á blóðflæði
- Skyndilegur berkjusamdráttur sem takmarkar loft í og úr lungum (berkjukrampi)
- Hitatilfinning
- Kuldatilfinning
- Lasleiki
- Máttleysi
- Syfja
- Yfirlið
- Sviðatilfinning
- Aukin svitamyndun
- Aukið tárarennisli
- Flekkótt húð
- Óróleiki
- Önghljóð
- Erting í hálsi
- Súrefnisskortur í vefjum
- Hægari hjartsláttur
- Hjartastopp
- Öflugur hjartsláttur sem getur verið hraður eða óreglulegur (hjartsláttarónot)
- Brjóstverkur (ekki í hjartanu)
- Bólga í himnu sem þekur auga og augnlok
- Kviðverkir
- Meltingartruflanir
- Kyngingarerfiðleikar
- Liðverkir
- Tímabundin stöðvun öndunar eða skyndilegt öndunarstopp
- Prótein í þvagi
- Nýrungaheilkenni: bólgur í fótleggjum, almennur þroti og prótein í þvagi
- Þroti og þykknun húðar á innrennslistað ef lyfið lekur út fyrir æðina
- Roði í lófum
- Tímabundnar litabreytingar í húð
- Roði á innrennslistað
- Ofsakláði (útbrot) á innrennslistað
- Kláði á innrennslistað
- Blöðrur

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Myozyme

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Myozyme inniheldur

- Virka innihaldsefnið er alglucosidasi alfa. Eitt hettuglas inniheldur 50 mg af alglucosidasa alfa. Eftir blöndun inniheldur lausnin 5 mg af alglucosidasa alfa í hverjum ml og eftir þynningu er styrkur á bilinu 0,5 mg til 4 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru
 - mannítól (E421)
 - natriumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat (E339)
 - tvínatriumfosfatsjöhýdrat (E339)
 - pólýsorbit 80 (E433).

Lýsing á útliti Myozyme og pakkningastærðir

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

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

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Framleiðandi

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road

Waterford
Írland

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun - blöndun, þynning og lyfjagjöf

Leysa á Myozyme upp í vatni fyrir stungulyf, þynna síðan með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, og síðan gefa með innrennsli í bláæð. Blöndun og þynningu á að framkvæma samkvæmt góðum verklagsreglum, sérstaklega með tilliti til smitgátar.

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

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

Viðhafa skal smitgát**• Blöndun**

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

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

• Þynning

Þegar lyfið hefur verið leyst upp eins og lýst er hér að framan inniheldur uppleyst lausnin í hettuglasinu 5 mg af alglucosidasa alfa í hverjum ml. Rúmmál lausnarinnar nægir til að unnt sé að draga upp nákvæmlega 10,0 ml (jafngildir 50 mg) úr hverju hettuglasi. Uppdregið magn á síðan að þynna frekar eins og hér segir: Dragið lausnina varlega úr hverju hettuglasi þar til nægilegum skammti

er náð fyrir viðkomandi sjúkling með því að nota sprautu með nál sem hefur þvermál sem er ekki meira en 20 gauge. Ráðlagður lokastyrkur alglucosidasa í innrennslispokunum er á bilinu 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Fjarlægið loft úr innrennslispokanum. Fjarlægið einnig svo mikið af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, sem svarar til þess rúmmáls af lausn Myozyme sem bæta á í pokann. Dælið lausn Myozyme hægt og rólega beint í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfið, lausn. Hvolfið innrennslispokanum varlega eða nuddið hann varlega til að lausnin blandist. Ekki má hrista pokann eða hreyfa við honum á harkalegan hátt.

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

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

- **Lyfjagjöf**

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

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

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