

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Myozyme 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Et hetteglass inneholder 50 mg alglukosidase alfa.

Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 5 mg alglukosidase alfa\* per ml, og etter fortykning varierer konsentrasjonen fra 0,5 mg til 4 mg/ml.

\*Human syre- $\alpha$ -glukosidase produseres i kinesisk hamster-ovarieceller (CHO) med rekombinant DNA-teknikk.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off-white pulver.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Myozyme er indisert til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) hos pasienter med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre- $\alpha$ -glukosidasemangel).

Myozyme er indikert hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Myozyme-behandling skal overvåkes av en lege med erfaring i behandling av pasienter med Pompes sykdom eller andre arvelige metabolske eller nevromuskulære sykdommer.

#### Dosering

Anbefalt doseregime med alglukosidase alfa er 20 mg/kg kroppsvekt gitt én gang annenhver uke.

Basert på omfattende evaluering av sykdommens kliniske manifestasjoner, må pasientens respons på behandling evalueres rutinemessig.

#### *Barn og eldre*

Det foreligger ikke dokumentasjon på at det bør tas spesielle hensyn når Myozyme gis til pediatriske pasienter i alle aldre eller eldre pasienter.

#### *Pasienter med renal og hepatisk svekkelse*

Sikkerhet og effekt av Myozyme hos pasienter med renal eller hepatisk svekkelse er ikke evaluert, og et spesifikt doseringsregime kan ikke anbefales for slike pasienter.

#### Administrasjonsmåte

Myozyme skal administreres som intravenøs infusjon.

Infusjoner skal administreres trinnvis. Det anbefales en innledende infusjonshastighet på 1 mg/kg/t som kan økes gradvis med 2 mg/kg/t hvert 30. minutt dersom det ikke er tegn til infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) til maksimum 7 mg/kg/t nås. IRR beskrives i pkt. 4.8.

#### Hjemmeinfusjon

Hjemmeinfusjon av Myozyme kan vurderes for pasienter som tolererer infusjonene sine godt og ikke har noen historikk med moderate eller alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) over noen få måneder. Avgjørelsen om å flytte en pasient over til hjemmeinfusjon skal tas etter evaluering og etter anbefaling av behandlende lege.

Infrastruktur, ressurser og prosedyrer, inkludert opplæring, for hjemmeinfusjon skal være etablert og tilgjengelig for helsepersonell. Hjemmeinfusjon skal overvåkes av helsepersonell som alltid skal være tilgjengelig under hjemmeinfusjonen og i en spesifisert tidsperiode etter infusjonen.

Dose og infusjonshastighet skal være konstant ved hjemmeinfusjon, og skal ikke endres uten overvåking fra helsepersonell.

Hensiktsmessig informasjon skal gis til pasienten og/eller omsorgspersonen av behandlende lege og/eller sykepleier før oppstart av hjemmeinfusjon.

Dersom pasienten får bivirkninger under hjemmeinfusjonen, skal infusjonsprosessen stoppes umiddelbart og hensiktsmessig medisinsk behandling skal startes opp (se pkt. 4.4). Påfølgende infusjoner skal skje på sykehus eller under tilfredsstillende forhold på poliklinikk inntil slike bivirkninger ikke forekommer.

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Livstruende overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, når reintroduksjon var mislykket (se pkt. 4.4 og 4.8).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregeler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Overfølsomhet / anafylaktiske reaksjoner

Alvorlige og livstruende anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, har vært rapportert ved infusjon av Myozyme hos pasienter som ble rammet av sykdommen i svært ung alder og hos pasienter med sent oppstått sykdom (se pkt. 4.8). På grunn av muligheten for alvorlige reaksjoner forbundet med infusjonen, må relevante medisinske støttetiltak, herunder utstyr for hjerte- og lungeredning, være tilgjengelige når Myozyme administreres. Dersom det oppstår slike alvorlige overfølsomhets- eller anafylaktiske reaksjoner, må umiddelbar seponering av Myozyme-infusjonen vurderes og relevant medisinsk behandling må igangsettes. Gjeldende medisinske standarder for akutt behandling av anafylaktiske reaksjoner må overholdes.

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Kliniske studier med Myozyme viser at omtrent halvparten av pasientene som er rammet av sykdommen i svært ung alder, samt 28 % av pasientene med sen debut av sykdommen, utviklet infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). IRR defineres som alle bivirkninger som oppstår under infusjonen eller i løpet av timene etter infusjonen. Noen reaksjoner var alvorlige (se pkt. 4.8). Det ble observert en tendens til flere symptomer ved utvikling av IRR hos svært unge pasienter som ble behandlet med en høyere dose (40 mg/kg). Pasienter som ble angrepet av sykdommen i svært ung alder som utvikler høye IgG-antistoff-titere ser ut til å ha høyere risiko for å få hyppigere IRR. IRR

forekom imidlertid uavhengig av antistofftitere. Pasienter med en akutt sykdom (f.eks. lungebetennelse, sepsis) på infusjonstidspunktet, synes å ha større fare for å få IRR. Nøyte vurdering av pasientens kliniske status må gjøres før administrasjon av Myozyme. Pasienter må overvåkes nøye og alle tilfeller av infusjonsrelaterte reaksjoner, forsinkede reaksjoner og mulige immunologiske reaksjoner må rapporteres til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Pasienter som har opplevd IRR, (og spesielt anafylaktiske reaksjoner), må behandles med forsiktighet ved ny tilførsel av Myozyme (se pkt. 4.3 og 4.8). Milde og forbigående reaksjoner krever kanskje ikke medisinsk behandling eller seponering av infusjonen. Reduksjon av infusjonshastigheten, midlertidig avbrutt infusjon, eller premedisinering med orale antihistaminer og/eller antipyretika og/eller kortikosteroider, har effektivt kontrollert de fleste reaksjoner. IRR kan oppstå når som helst i løpet av Myozyme- infusjonen eller generelt inntil 2 timer etterpå, og er mer sannsynlige ved høy infusjonshastighet.

Pasienter med fremskreden Pompes sykdom kan ha kompromittert hjerte- og pustefunksjon, som kan predisponere dem for en høyere risiko for alvorlige komplikasjoner fra reaksjoner forbundet med infusjonen. Slike pasienter må derfor overvåkes nøyer når Myozyme administreres.

### Immunogenisitet

Effekten av utviklingen av IgG-antistoffer på sikkerhet og effekt har blitt evaluert i kliniske studier og etter markedsføring. I kliniske studier utviklet mesteparten av pasientene IgG-antistoffer mot alglukosidase alfa og serokonversjon forekom vanligvis innen 3 måneder etter påbegynt behandling. Utvikling av IgG-antistoffer forventes derfor å skje hos de fleste pasienter som behandles med Myozyme. Generelt ble det ikke sett noen korrelasjon mellom begynnelsen av IRR og tidspunktet for IgG-antistoffdannelse. IRR kan forekomme ved alle nivåer av antistofftitere, men en trend ble imidlertid sett med hyppigere IRR ved høyere titere av IgG-antistoff. Den kliniske påvirkningen på effekt er multifaktoriell. Utvikling av høye og vedvarende IgG-antistofftitere er imidlertid en medvirkende faktor.

Det ble sett en tendens at det ble utviklet høyere IgG-antistofftitere hos pasienter med infantil Pompes sykdom (IOPD) som ble behandlet med en høyere dose (40 mg/kg). CRIM (Cross Reactive Immunologic Material)-status har dessuten vist å være assosiert med immunogenisitet og pasientenes respons på enzymerstatingsbehandlinger. Negativ CRIM-status, som indikerer at ingen endogent enzym er påvist, er en risikofaktor for å utvikle høye og vedvarende IgG-antistofftitere. Risikoen er høyere hos CRIM-negative pasienter versus hos CRIM-positive pasienter og er en medvirkende faktor til en dårlig prognose. Imidlertid har høye og vedvarende IgG-antistofftitere også forekommet hos et begrenset antall CRIM-positive pasienter som har generelt veldig lave nivåer av endogent enzym.

For pasienter med sent oppstått Pompes sykdom (LOPD) viste majoriteten stabiliserende eller synkende antistofftitere over tid. Utviklingen av høye og vedvarende IgG-antistofftitere er sjeldent hos LOMP-pasienter. Påvirkningen fra IgG-antistoffer er dermed mer begrenset hos LOPD-pasienter.

IgG-antistofftitere skal overvåkes basert på klinisk fenotype. Det anbefales på det sterkeste å hente inn baselineserumprøver før den første infusjonen. For IOPD-pasienter foreslås det regelmessig overvåking i løpet av det første året med behandling (f.eks. hver 3. måned) og deretter påfølgende overvåking avhengig av kliniske prognoser og nivå for antistofftitere. For LOPD-pasienter skal det undersøkes for utvikling av antistoffer innen 6 måneder og videre overvåking er klinisk berettiget basert på vurderinger av sikkerhet og effekt.

Pasienter som opplever overfølsomhetsreaksjoner kan også bli testet for IgE-antistoffer til alglukosidase alfa og andre mediatorer for anafylaksi. Pasienter som utvikler IgE antistoffer mot alglukosidase alfa ser ut til å ha høyere risiko for å få IRR når Myozyme administreres på nytt, (se pkt. 4.8). Av denne grunn må disse pasientene kontrolleres spesielt nøye under administrasjon av Myozyme. Noen IgE-positive pasienter fikk en vellykket reintroduksjon med Myozyme ved å administrere med en lavere infusjonshastighet ved lavere førstedoser og har fortsatt å få Myozyme under nøye klinisk overvåking.

### Immunmedierte reaksjoner

Alvorlige kutane reaksjoner, mulige immunmedierte, er blitt rapportert for alglukosidase alfa, inkludert ulcerøse og nekrotiserende hudlesjoner (se pkt. 4.8). Nefrotisk syndrom ble observert hos noen få pasienter med Pompes sykdom som ble behandlet med alglukosidase alfa, og som hadde høye IgG-antistofftitere ( $\geq 102\ 400$ ) (se pkt. 4.8). Nyrebiopsi hos disse pasientene viste oppsamling av immunkomplekser. Pasientene ble bedre etter at behandlingen ble stoppet. Det anbefales derfor å ta regelmessige urinprøver hos pasienter med høye IgG-antistofftitere.

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på systemiske immunmedierte reaksjoner som omfatter hud og andre organer mens de mottar alglukosidase alfa. Hvis det oppstår immunmedierte reaksjoner, bør seponering av administrasjon av alglukosidase alfa vurderes og passende medisinsk behandling innledes. Risikoene og fordelene ved readministrering av alglukosidase alfa etter en immunmediert situasjon bør vurderes. Noen pasienter har fått vellykket reintroduksjon og har fortsatt å motta alglukosidase alfa under tett klinisk tilsyn.

### Immunpåvirkning

Immunogenisitetsdata hos CRIM-negative pasienter med infantil Pompes sykdom (IOPD) fra kliniske studier og publisert litteratur, tyder på at administrering av et immuntoleranseinduksjon (ITI)-regime til alglukosidase alfa-naive pasienter (profylaktisk ITI) kan være effektiv ved å forebygge eller dempe utviklingen av høye, vedvarende antistofftitre (high sustained antibody titer (HSAT)) mot alglukosidase alfa. Data fra et lite antall pasienter som tidligere var behandlet mot HSAT, med eller uten hemmende aktivitet, viste begrenset effekt av behandlingen. Hos yngre pasienter med mindre fremskreden sykdom og som fikk profylaktisk ITI før utvikling av HSAT, ble det observert en bedre behandlingsrespons. Dette kan tyde på at en tidlig initiering av immuntoleranseinduksjon kan forbedre det kliniske utfallet. ITI-behandling må muligens skreddersys til hver enkelt pasients behov (se pkt. 5.1).

Pasienter med Pompes sykdom har risiko for å få luftveisinfeksjoner på grunn av den progressive effekten av sykdommen på de respiratoriske musklene. Behandling med immunsuppressive legemidler hos pasienter med Pompes sykdom kan øke risikoen for å utvikle alvorlige luftveisinfeksjoner ytterligere, og årvåkenhet anbefales. Fatale og livstruende luftveisinfeksjoner har blitt observert hos noen av disse pasientene.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Fordi det er et rekombinant humant protein, er alglukosidase alfa en usannsynlig kandidat for cytokrom P450 mediert legemiddel-legemiddelinteraksjoner.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er begrensede data på bruk av alglukosidase alfa hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Myozyme skal ikke brukes ved graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med alglukosidase alfa.

### Amming

Begrensede data tyder på at alglukosidase alfa skilles ut i morsmelk i svært lave konsentrasjoner. Det forventes ikke noen klinisk effekt hos spedbarn som ammes på grunn av lav overgang til morsmelk og lav biotilgjengelighet. Amming kan derfor vurderes under behandling med Myozyme. Som et forsiktighetstiltak kan avbrudd i ammingen de første 24 timene etter behandling vurderes.

### Fertilitet

Det er for begrensede kliniske data om effekten av alglukosidase alfa på fertilitet for å kunne vurdere effekten det har. Prekliniske data viste ingen negative funn av betydning (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da svimmelhet, somnolens, tremor og hypotensjon er rapportert som infusjonsrelaterte reaksjoner, kan dette påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner på infusjonsdagen.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

##### *Infantil Pompes sykdom*

I kliniske studier ble 39 pasienter som ble angrepet av sykdommen i svært ung alder behandlet med Myozyme i mer enn tre år (168 uker med en median på 121 uker, se pkt. 5.1). Bivirkninger ble rapportert hos minst to pasienter og er oppført i Tabell 1 etter organklassesystem. Bivirkningene var for det meste milde til moderate i intensitet, og nesten alle oppsto i løpet av infusjonen eller i løpet av to timer etter infusjonen (infusjonsrelaterte reaksjoner, IRR). Alvorlige infusjonsreaksjoner som er rapportert, inkluderer urtikaria, ralling, takykardi, redusert oksygenmetning, bronkospasme, takypné, periorbitalt ødem og hypertensjon.

##### *Sent oppstått Pompes sykdom*

I en placebo-kontrollert studie over 78 uker, ble 90 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom mellom 10 og 70 år, behandlet med Myozyme eller placebo randomisert i en 2:1 fordeling (se pkt. 5.1). Totalt sett var antall pasienter som opplevde bivirkninger og alvorlige bivirkninger sammenlignbare mellom de to gruppene. De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert var IRR. Litt flere pasienter i Myozyme-gruppen enn i placebo-gruppen opplevde IRR, (28 % versus 23 %). Majoriteten av disse bivirkningene var av ikke-alvorlig art og fra milde til moderate og gikk over av seg selv. Bivirkninger som ble rapportert fra minst to pasienter, er ført opp i Tabell 1. Fire pasienter behandlet med Myozyme fikk alvorlige bivirkninger, dette var angioødem, ubehag i brystet, fortetninger i hals, brystmerter ikke relatert til hjertet, og supraventrikulær takykardi. Hos to av disse pasientene var bivirkningene IgE-medierte overfølsomhetsreaksjoner.

##### Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabell 1. Bivirkninger, (rapportert hos minst to pasienter) og bivirkninger rapportert etter markedsføring, utvidete programmer ("expanded access programs") og ikke-kontrollerte kliniske undersøkelser etter organklassesystem, presentert med frekvenskategoriene: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data) Grunnet den lave pasientpopulasjonen, klassifiseres en bivirkning som rapporteres hos to pasienter som vanlig. Bivirkningene presenteres i synkende alvorlighetsgrad innenfor hver av frekvensgruppene.

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning (Foretrukket betegnelse)		Ytterligere bivirkninger <sup>4</sup>
		Infantil Pompes sykdom <sup>1</sup>	Sent oppstått Pompes sykdom <sup>2</sup>	Infantil og sent oppstått Pompes sykdom
Forstyrrelser i immunsystemet	vanlige		Overfølsomhet	
Psykiatriske lidelser	vanlige	Agitasjon		
	ikke kjent			Agitasjon Rastløshet
Nevrologiske sykdommer	vanlige	Tremor	Svimmelhet Parestesier Hodepine <sup>3</sup>	
	ikke kjent			Tremor Hodepine

				Somnolens
Øyesykdommer	ikke kjent			Konjunktivitt
Hjertesykdommer	svært vanlige	Takykardi		
	vanlige	Cyanose		
	ikke kjent			Hjertestans Bradykardi Takykardi Cyanose Palpitasjoner
Karsykdommer	svært vanlige	Flushing		
	vanlige	Hypertensjon Pallor	Flushing	
	ikke kjent			Hypertensjon Hypotensjon Vasokonstriksjon Pallor
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	svært vanlige	Takypné Hoste		
	vanlige		Tilsnøring i halsen	
	ikke kjent			Respirasjonsstans Apné Respiratorisk distress Bronkospasme Hvesing Farynksødem Dyspné Takypné Tilsnøring i halsen Halsirritasjon Stridor Hoste Hypoksi
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige	Oppkast		
	vanlige	Brekninger Kvalme	Diaré Oppkast Kvalme <sup>3</sup>	
	ikke kjent			Abdominalsmerter Brekninger Dyspepsi Dysfagi
Hud- og underhudssykdommer	svært vanlige	Urtikaria Utslett		
	vanlige	Erytem Makulopapuløst utslett Makuløst utslett Papuløst utslett Kløe	Urtikaria Papuløst utslett Kløe Hyperhidrose	
	ikke kjent			Periorbitalt ødem Livedo reticularis

				Økt lakrimasjon Utslett Erytem Hyperhidrose Palmarerytem Forbigående misfarging av huden Blemmer
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	vanlige		Muskelspasmer Muskelsammentrekninger Myalgi	
	ikke kjent			Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	ikke kjent			Nefrotisk syndrom Proteinuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	svært vanlige	Feber		
	vanlige	Irritabilitet Frysninger	Feber Ubehag i brystet Perifert ødem Lokale hevelser Fatigue <sup>3</sup> Varmefølelse	
	ikke kjent			Brystsmerter Ansiktsødem Varmefølelse Feber Frysninger Ubehag i brystet Irritabilitet Perifer kuldefølelse Asteni Malaise Kuldefølelse Smerter på infusjonsstedet Reaksjon på infusjonsstedet Hevelse på infusjonsstedet Indurasjon på infusjonsstedet Ekstravasasjon på infusjonsstedet Erytem på infusjonsstedet Urtikaria på infusjonsstedet Kløe på infusjonsstedet
Undersøkelser	svært vanlige	Nedsatt oksygenmetning		
	vanlige	Økt hjerterytme Økt blodtrykk Økt kroppstemperatur	Økt blodtrykk	
	ikke kjent			Nedsatt oksygenmetning Økt hjerterytme



<sup>1</sup> Bivirkninger rapportert fra 39 pasienter med infantil oppstått Pompes sykdom i to kliniske studier.

<sup>2</sup> Bivirkninger rapportert fra 60 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom i en placebo-kontrollert studie.

<sup>3</sup> Bivirkninger ble rapportert oftere i placebogruppen enn i Myozymegruppen hos pasienter med sent oppstått Pompes sykdom.

<sup>4</sup> Ytterligere bivirkninger fra etter markedsføringen, utvidede programmer og ikke-kontrollerte kliniske undersøkelser

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kliniske studier og etter markedsføring utviklet et lite antall pasienter (< 1 %) anafylaktisk sjokk og/eller hjertestans under infusjon med Myozyme, som krevde livreddende tiltak. Reaksjonene inntraff generelt kort tid etter infusjonsstart. Pasientene viste en rekke tegn og symptomer, hovedsaklig av respiratorisk, kardiovaskulær, ødematøs og/eller kutan art (se pkt. 4.4).

Tilbakevendende reaksjoner bestående av influensalignende sykdom eller en kombinasjon av hendelser som feber, frysninger, myalgi, artralgi, smerte eller utmattelse som opptrer etter infusjon og som vanligvis varer i noen dager, er observert hos noen pasienter behandlet med alglukosidase alfa. Flertallet av pasientene tålte reeksponering for alglukosidase alfa, enten ved bruk av lavere doser og/eller med forbehandling med anti-inflammatoriske midler og/eller kortikosteroider, og har fortsatt behandlingen under nøye klinisk oppfølging.

Pasienter med moderat til alvorlig eller tilbakevendende IRR har blitt evaluert for alglukosidase alfa-spesifikke IgE antistoff. Noen pasienter testet positivt, inkludert noen pasienter som opplevde en anafylaktisk reaksjon.

Nefrotisk syndrom samt alvorlige kutane reaksjoner, mulige immunmedierte, er blitt rapportert for alglukosidase alfa, inkludert ulcerøse og nekrotiserende hudlesjoner (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#).

## **4.9 Overdosering**

I kliniske studier ble det brukt doser inntil 40 mg/kg kroppsvekt. Det er mer sannsynlig at infusjonsrelaterte reaksjoner (IARs) oppstår ved bruk av doser eller infusjonshastigheter som er høyere enn anbefalt.

### Symptomer og tegn

Infusjonsrelaterte reaksjoner er rapportert og inkluderer:

- cyanose, takykardi, palpitasjoner
- hypoksi, dyspné, hoste
- svimmelhet, hodepine, dysgeusi
- hypertensjon, flushing
- tungeødem, oppkast, diaré, kvalme
- smerte i brystet, ubehag i brystet, tilsnøring i halsen, feber, frysninger, kuldefølelse, erytem på infusjonsstedet
- myalgi
- erytem

### Behandling

Ved en overdose skal infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen midlertidig avbrytes. Det finnes ingen kjent, spesifikk antidot for overdose med alglukosidase alfa. Pasienten skal overvåkes for alle tegn og symptomer på bivirkninger, hvis nødvendig, gis umiddelbar symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer, ATC-kode: A16AB07.

#### Pompes sykdom

Pompes sykdom er en sjelden, progressiv og fatal metabolsk myopati med en antatt global forekomst på 1 av 40 000 fødsler. Andre navn på Pompes sykdom er glykogenlagringssykdom type II (GSD-II), sur maltasemangel (AMD) og glykogenose type II. Pompes sykdom tilhører de lysosomale avleirings-sykdommer da det forårsakes av en mangel på naturlig forekommende lysosomal hydrolase, syre- $\alpha$ -glukosidase (GAA) som degraderer lysosomalt glykogen til glukose. Mangel på dette enzymet fører til opphopning av glykogen i forskjellig vev, særlig hjerte-, åndedretts- og skjelettmuskulatur, og fører til utvikling av hypertrofisk kardiomyopati og progressiv muskelsvakhet, inkludert svekkelse av respiratorisk funksjon.

Den kliniske presentasjonen av Pompes sykdom kan beskrives som et sykdomsspekter som varierer fra en hurtig progredierende infantil form (symptomene på Pompes sykdom oppstår typisk innen det første leveåret og har en svært kort forventet levetid) til en mindre hurtig progredierende sent oppstått form.

Den infantile formen av Pompes sykdom karakteriseres av massiv oppsamling av glykogen i hjerte og skjelettmuskel, og fører alltid til hurtig progredierende kardiomyopati, generalisert muskelsvakhet og hypotoni. Motorisk utvikling stanser ofte helt opp, eller dersom motoriske milepæler oppnås, går de senere tapt. Døden inntreffer typisk pga. hjerte- og/eller lungesvikt før barnet er ett år gammelt.

I en retrospektiv historisk studie av pasienter med infantil Pompes sykdom (n=168), var median alder for begynnelse av symptomer 2,0 måneder og median alder ved død var 9,0 måneder. Kaplan-Meier overlevelsesrater ved 12, 24 og 36 måneder var henholdsvis 26 %, 9 % og 7 %.

En ikke-typisk, langsommere progredierende form av infantil Pompes sykdom er karakterisert ved mindre alvorlig kardiomyopati og dermed lengre levetid.

Den sent oppståtte formen av Pompes sykdom manifesterer seg i spedbarnsperioden, barndomsalderen, ungdomsalderen eller til og med i voksen alder og er mye mindre hurtig progredierende enn den infantile formen. Vanligvis karakteriseres den av tilstrekkelig GAA restaktivitet til å forhindre utvikling av kardiomyopati. Noe kardial påvirkning er imidlertid rapportert hos inntil 4 % av pasienter med sent oppstått Pompes sykdom.

Pasienter med sent oppstått Pompes sykdom har typisk progredierende myopati, fortrinnsvis i proksimalmuskulaturen i bekken/skulder-området, og varierende grad av pusteproblemer, som til slutt fører til alvorlig uførhet og/eller behov for respiratorstøtte. Tidsforløpet på sykdomsprogresjonen er svært varierende og kan ikke forutsies. Enkelte pasienter opplever en hurtig funksjonssvekkelse i skjelett – og respirasjonsmuskulatur som fører til tap av førlighet og respiratorisk svikt. Andre progredierer mindre hurtig, mens andre igjen har ulik sykdomsprogresjon i skjelett- og respirasjonsmuskulatur.

#### Virkningsmekanisme

Det antas at Myozyme vil gjenopprette lysosomal GAA-aktivitet og medføre stabilisering eller restaurasjon av kardial og skjelettmuskelfunksjon (inkludert musklene i respirasjonsorganene). Pga. blod-hjernebarriereeffekten og enzymets størrelse, er opptak av  $\alpha$ -glukosidase i sentralnervesystemet usannsynlig.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Infantil Pompes sykdom, kliniske studier av pasienter som er 6 måneder eller yngre*

Sikkerhet og effekt av Myozyme ble vurdert i en pivotal, randomisert, åpen, historisk kontrollert klinisk studie av 18 ikke-ventilerte pasienter som var 6 måneder gamle eller yngre da behandlingen begynte. Den ubehandlede historiske kohorten hentet fra en historisk retrospektiv studie (n=42) av pasienter med tidlig debut av Pompe sykdom ble sammenlignet med den opprinnelige studiepopulasjonen.

Pasientene ble randomisert til å få enten 20 mg/kg eller 40 mg/kg Myozyme én gang hver andre uke i en periode på 52 uker. Etter minimum 52 uker, ble 16 av disse 18 pasientene med i en oppfølgingsstudie for å kunne fortsette behandling med samme doseregime i opptil 3 år (150 uker).

Primærendepunktet var andelen pasienter som var i live og uten invasiv respiratorstøtte. Invasiv respiratorfri overlevelse ble imidlertid ikke registrert i den ubehandlede historiske kohorten, og en sammenligning med dette endepunktet er ikke mulig. Etter 52 ukers behandling var alle de 18 pasientene behandlet med Myozyme i live, og 15 av disse 18 pasientene var i live og fri for invasiv respiratorstøtte mens 1 av 42 pasienter i den ubehandlede historiske kohorten var i live ved 18 måneders alder. To pasienter døde og ble derfor ikke med i den forlengede studien. Etter 104 uker med behandling, var alle deltagende 16 pasienter i den forlengede studien i live, og 10 av disse 16 pasientene trengte ikke lenger invasiv ventilasjon. Ved studiens slutt, (med individuelle pasientbehandlinger med varighet fra 60 til 150 uker, gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 119 uker) var 14 av 16 pasienter i live, og 9 av disse 16 pasientene var i live og uten behov for invasiv respiratorstøtte. Ytterligere en pasient døde etter studiens slutt, og én til etter at pasienten hadde trukket seg fra studien.

Sammenligning av overlevelseskurver fra diagnosetidspunktet versus den ubehandlede historiske kohorten, ble gjort ved hjelp av en Cox regresjonsanalyse. Pasienter behandlet med Myozyme viste en lengre overlevelse sammenlignet med en ubehandlet historisk kohort (se Tabell 2).

Tabell 2: Resultater for endepunktsoverlevelse ved hjelp av Cox regresjonsmodellen

Behandlede pasienter	Historisk referanse-sammenligning	Endepunkt	Forhold behandlings - effekt/risiko	95 % konfidens-intervall	p-verdi
N=18	N=42	Overlevelse	0,05	(0,015, 0,147)	< 0,0001
Merk: Resultatene er fra en Cox regresjonsanalyse som inkluderer behandling som en tidsvariabel kovariant, og dessuten inkluderer alder ved diagnosen og alder ved symptomstart. Pasientene var 6 måneder eller yngre ved behandlingsoppstart. Pasientene i den historiske ubehandlede kohorten ble født i 1993 eller senere.					

Bedring i grad av kardiomyopati ble målt som en reduksjon i venstre ventrikelmasse (LVM) ved ekkokardiografi. Etter 52 uker med behandling, ble LVM redusert fra baseline hos alle 14 pasienter med tilgjengelige data, og var innen de normale grenseverdiene hos 3 av 14 pasienter. Etter det første året (64 til 130 uker) med behandling, var LVM ytterligere redusert hos 8 pasienter. Etter 104 uker med behandling var LVM-vurderinger tilgjengelig for 8 pasienter, hvorav LVM var redusert til normale verdier hos 5.

Som målt ved hjelp av aldersekvivalent motorisk ytelsesscore på Alberta Infant Motor Scale (AIMS), viste syv av de 18 pasientene bedret motorisk utvikling i løpet av studien og gikk uten hjelp ved siste studieevaluering (med individuelle pasientbehandlinger som varierte fra 52 til 130 uker, og en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 94 uker). Ytterligere 4 pasienter viste motorisk utvikling i løpet av studien, og kunne sitte selvstendig ved siste studieevaluering (med individuelle pasientbehandlinger som varierte fra 78 til 130 uker, og en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 110 uker), selv om de ikke var funksjonsdyktige i bena. De gjenværende 7 pasientene viste enten ingen motorisk utvikling av

klinisk betydning eller de greide ikke å opprettholde motorisk utvikling og hadde svært begrenset motorikk ved siste studieevaluering (med individuelle pasientbehandlinger som varierte fra 52 til 142 uker, og en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 103 uker).

Etter 52 uker med behandling hadde 14 av 18 pasienter (77,8 %) opprettholdt eller forbedret aldersekvivalent vektpercentil, (over 3.persentil), 14 av 15 pasienter (93,3 %) befant seg over 3.persentil for lengde, og 12 av 15 pasienter (80 %) befant seg over 3.persentil for hodeomkrets. I studiens andre behandlingsår, hadde 15 av 17 pasienter ytterligere forbedret aldersekvivalent vektpercentil (med individuelle pasientbehandlinger som varte fra 78 til 142 uker, med en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 111 uker), 10 av 16 pasienter hadde ytterligere forbedret percentilen for aldersekvivalent lengde (med individuelle pasientbehandlinger som varte fra 90 til 130 uker, med en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 113 uker), og 11 av 15 pasienter hadde ytterligere forbedret percentilen for aldersekvivalent hodeomkrets (med individuelle pasientbehandlinger som varte fra 90 til 130 uker, med en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 110 uker). Etter 104 behandlingsuker hadde alle 13 pasienter med tilgjengelige data opprettholdt eller forbedret aldersekvivalent vektpercentil (over 3.persentil), alle 12 pasienter med tilgjengelige data var over 3.persentilen for lengde, og alle 12 pasienter med tilgjengelige data befant seg over 3.persentil for hodeomkrets.

Effektanalyser viste ingen betydelige forskjeller mellom de 2 dosegruppene med hensyn på overlevelse, invasiv respiratorfri overlevelse, all respiratorfri overlevelse, reduksjon i LVM, økninger i vekstparametre og oppnåelse av motoriske milepæler. Basert på disse resultatene anbefales dosen på 20 mg/kg hver annen uke.

#### *Infantil Pompes sykdom, klinisk studie av pasienter fra 6 måneder og opp til 3,5 år.*

En annen åpen klinisk studie vurderte også sikkerhet og effekt av Myozyme hos 21 pasienter med en hovedsakelig ikke-typisk form for infantil Pompes sykdom. Pasientene varierte i alder fra 6 måneder til 3,5 år ved behandlingsstart. Pasienter fikk 20 mg/kg Myozyme én gang hver andre uke i 52 uker, med unntak av 8 pasienter som fikk 40 mg/kg etter minimum 26 uker med behandling. Etter 52 uker fortsatte alle pasientene med behandling i opp til mer enn 3 år (168 uker med en median på 121 uker).

Det primære endepunktet i den pivotale studien, var andelen pasienter som var i live. Etter 52 uker med behandling var 16 av 21 pasienter (76,2 %) som fikk behandling med Myozyme, i live. Etter 104 uker med behandling var 14 av 21 pasienter (66,7 %) i live. 1 pasient var i live, men hadde trukket seg fra studien. Disse andelen ble opprettholdt fram til studiens slutt (med individuelle pasientbehandlingsperioder fra 1 til 168 uker, med en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 109 uker). Hos den ubehandlede historiske kohorten var 5 av 47 pasienter (10,6 %), hvor data var tilgjengelige, i live ved 30 måneders alder (2,5 år).

Overlevelse hos pasienter som fikk behandling ble sammenlignet med overlevelse i en lignende historisk kohort av ubehandlede pasienter ved hjelp av en Cox regresjonsanalyse (se Tabell 3).

Tabell 3: Resultater for endepunktsoverlevelse ved hjelp av Cox regresjonsmodellen

Behandlede Pasienter	Historisk referanse-sammenligning	Endepunkt	Behandlingseffekt/risikoforhold	95 % konfidensintervall	P-verdi
N=21	N=48	Overlevelse	0,301	(0,112, 0,804)	0,0166
Merk: Resultatene er fra en Cox regresjonsanalyse som inkluderer behandling som en tidsvariabel kovariant, og dessuten inkluderer alderen ved diagnose og alderen ved symptomstart. Pasientene var i alderen 6 måneder til 3,5 år ved behandlingsstart. Pasientene i den ubehandlede historiske kohorten ble født i 1995 eller senere.					

Andre effektdata viste at av de 16 pasientene som ikke trengte invasiv respiratorstøtte ved baseline, var det 7 som fremdeles ikke trengte det etter 104 behandlingsuker. De 9 gjenværende pasientene enten døde (5 pasienter), eller ble avhengig av invasiv respiratorstøtte (4 pasienter). Alle 5 pasientene

som fikk invasiv ventilasjon ved baseline trengte fortsatt ventilasjon gjennom hele studien, (4 pasienter overlevde etter uke 104, én døde).

Etter 52 behandlingsuker var LVM redusert fra baseline hos alle 12 pasienter med tilgjengelige data, og befant seg innen normale grenseverdier hos 6 av 12 pasienter. Etter det første året (58 og opp til 168 uker) med behandling, ble LVM ytterligere redusert hos 9 av 12 pasienter med tilgjengelige data. Etter 104 behandlingsuker var LVM-vurderinger tilgjengelig for 10 pasienter, hvorav 9 hadde redusert til innen normale grenseverdier.

Etter 52 behandlingsuker, viste 3 av 8 pasienter med tilgjengelige data en forbedring av motorisk funksjon over baseline, målt ved råskår og aldersekvivalente skår fra baseline i AIMS. Seks av de 11 pasientene med tilgjengelige data, fortsatte sin forbedring av motorisk utvikling etter uke 52 (med individuelle pasientbehandlinger som varte fra 58 til 168 uker, med en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 121 uker), herunder 3 pasienter som kunne gå, og 3 pasienter som bare hadde funksjonelle sitteegenskaper ved siste studiebesøk. De gjenværende 5 pasientene viste ingen betydelige forandringer i motorisk utvikling etter uke 52 (med individuelle pasientbehandlinger som varte fra 104 til 168 uker, og med en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 140 uker), inklusive 4 pasienter som ikke viste noen betydelige motoriske evner i noen av de evaluerte posisjonene, og 1 pasient som bare hadde funksjonsmessige sitteevner ved siste studiebesøk.

Den aller største delen av pasienter med infantil Pompes sykdom behandlet med Myozyme viser bedret kardial funksjon i tillegg til stabilisering eller bedring i vekstparametre. Motorisk og respiratorisk respons på behandling har imidlertid vært mer varierende. Pasienter med infantil Pompes sykdom som viste motorisk bedring hadde bedre bevart motorisk funksjon og lavere glykogeninnhold i kvadricpsmuskelen ved baseline. Det er verdt å legge merke til at en høyere andel pasienter med bedret motoriske resultater viser stabilitet eller bedring i vekstparametre (vekt), mens størstedelen av pasientene, uansett motoriske resultater eller baseline-verdier, viser tilbakegang av kardiomyopati som målt ved endringer i LVM Z-score.

Samlet tyder dataene på at tidlig diagnose og behandling i et tidlig stadium av sykdommen, kan være avgjørende for å oppnå best mulig resultat hos pasienter med infantil sykdom.

#### *Immuntoleranseinduksjon ved infantil Pompes sykdom (IOPD)*

Bruken av ITI og alglukosidase alfa ble undersøkt i 1 klinisk studie og en retrospektiv diagramoversikt med pasienter som var enzymerstatningsterapi-naive ved behandlingsstart, og i 1 klinisk studie med pasienter som allerede hadde fått alglukosidase alfa ved tidspunktet for behandlingsstart av ITI.

21 CRIM-negative pasienter med infantil Pompes sykdom ble identifisert i en retrospektiv diagramoversikt ved Duke Center, hvorav 19 av disse pasientene var enzymerstatningsterapi-naive ved tidspunktet for behandlingsstart av ITI. Av de 21 pasientene var det 16 overlevende ved studieslutt, hvor median tid fra initiering av enzymerstatningsterapi til siste undersøkelse var 44,6 måneder (variasjonsbredde: 5,7 til 105,47). 5 pasienter døde som følge av respirasjonssvikt og progressiv sykdom, og alle var enzymerstatningsterapi-naive ved initiering av enzymerstatningsterapi + ITI. Hos yngre pasienter som ble diagnostisert og behandlet tidlig og som fikk ITI samtidig som enzymerstatningsterapi ble initiert hadde en tendens til bedre overlevelsesevne, sammenlignet med pasienter som fikk lignende behandlingsregime i høyere alder. Studiedataene viser dermed at profylaktisk ITI forebygger eller demper forekomsten av antistoffer mot alglukosidase alfa over tid. Dette kan opprettholde klinisk fordel av enzymerstatningsterapi, og dermed forbedre overlevelsen hos CRIM-negative pasienter med infantil Pompes sykdom.

#### *Sent oppstått Pompes sykdom (LOPD); pivotal klinisk studie*

Sikkerhet og effekt ved bruk av Myozyme ble vurdert i en randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie med 90 pasienter med sent oppstått sykdom. Pasientene var mellom 10 og 70 år ved behandlingsoppstart og ingen hadde tidligere fått enzymerstatningsbehandling. Pasientene ble randomisert med en 2:1 fordeling og fikk 20 mg/kg Myozyme (n=60) eller placebo (n=30) én gang hver andre uke i 78 uker (18 måneder).

Vurderingene av de co-primære effektendepunktene var tilbakelagt gangavstand i meter i løpet av 6 minutter, (6-minutters gangtest, 6MWT) og FVC, (tvungen vitalkapasitet), % predikert i sittende stilling. Etter 78 uker viste pasienter som ble behandlet med Myozyme forbedringer i tilbakelagt gangavstand som målt ved 6MWT og stabilisering av lungefunksjon som målt ved FVC % predikert, sammenlignet med pasienter som hadde fått placebo. Tilbakelagt avstand på 6 minutter økte med en median på 15 meter for pasienter som hadde fått Myozyme og minsket med en median på 7,5 meter for pasienter som hadde fått placebo. Dette indikerer en statistisk betydelig behandlingseffekt med Myozyme, sammenlignet med placebo (p=0,0283). Predikert % FVC ble endret med en median på 0,0 for Myozyme-behandlede pasienter og redusert med en median på 3 % for placebo-behandlede pasienter. Dette indikerer en statistisk betydelig behandlingseffekt på (p=0,0026). Resultatene vises i Tabell 4.

Tabell 4: Endring fra baseline: effektendepunkter i den placebo-kontrollerte studien

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
<b>6-minutters gangtest (meter)</b>			
Baseline før behandling	Gjennomsnitt ± s.d. Median	332,20 ± 126,69  360,0	317,93 ± 132,29  339,0
Uke 78/Siste observasjon	Gjennomsnitt ± s.d. Median	357,85 ± 141,32  367,5	313,07 ± 144,69  307,0
Endring i baseline til Uke 78/Siste observasjon*	Gjennomsnitt ± s.d. Median	26,08 ± 64,41  15,0	-4,87 ± 45,24  -7,5
Wilcoxon-Mann-Whitney Test	p-verdi	0,0283	
<b>FVC-tvungen vitalkapasitet (Prosent av predikert normal)</b>			
Baseline før behandling	Gjennomsnitt ± s.d. Median	55,43 ± 14,44  53,5	53,00 ± 15,66  49,0
Uke 78/Siste observasjon	Gjennomsnitt ± s.d. Median	56,67 ± 16,17  55,5	50,70 ± 14,88  49,0
Endring i baseline til Uke 78/Siste observasjon*	Gjennomsnitt ± s.d. Median	1,25 ± 5,55  0,0	-2,3 ± 4,33  -3,0
Wilcoxon-Mann-Whitney Test	p-verdi	0,0026	
*En pasient som ikke hadde data fra post-baseline ble ekskludert fra analysene.			

*Sent oppstått Pompes sykdom: andre kliniske studier og analyser*

Fire uavhengige, åpne, enkelarm, utprøverinitierte studier med Myozyme har blitt gjennomført:

- En nederlandsk studie med 102 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom med median tid for oppfølging på 5 år (60 måneder).
- En italiensk studie med 74 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom med opptil 48 måneders oppfølging
- En tysk studie med 38 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom med 36 måneders oppfølging
- En nederlandsk studie med 69 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom med median tid for oppfølging på 23 måneder

Disse fire studiene med Myozyme viste stabilisering eller forbedring av motorisk funksjon og stabilisering av lungefunksjon, i opptil 5 år i den nederlandske studien med 102 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom.

Studien beskrevet ovenfor med 69 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom i Nederland, viste at Myozyme ga forbedringer i muskelstyrke. Forbedring av muskelfunksjon viste seg imidlertid kun hos rullestolavhengige pasienter, og hos pasienter med mindre uttalt muskelsvakhet.

Forbedringen i muskelstyrke ble bekreftet opp til 5 år i den nederlandske studien med 102 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom.

I ytterligere to åpne kliniske studier med Myozyme med 24 måneders oppfølging, viste ti pasienter med alvorlig sent oppstått Pompes sykdom (moderat til alvorlig motorisk svekkelse og assistert ventilering) variabel respons på målinger av motorisk funksjon og lungefunksjon, for det meste i form av en beskjeden forbedring (AGLU03105, AGLU04107).

En åpen klinisk undersøkelse vurderte sikkerhet og effekt av Myozyme hos 5 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom. Pasientene varierte i alder fra 5 til 15 år ved behandlingsstart (AGLU02804). Pasientene fikk 20 mg/kg Myozyme én gang hver andre uke i 26 uker. Alle pasientene var fritt ambulerende og ingen bortsett fra én pasient krevde respiratorstøtte (1 pasient krevde non-invasiv ventilasjon om natten). Av de 3 pasientene med betydelig pulmonal påvirkning ved screening/baseline (prosent FVC i sittende stilling estimert fra 58-67 %), viste 2 klinisk relevant bedring i FVC (+11,5 % og + 16,0 %) i sittende stilling innen uke 26. Evaluering av motorisk funksjon ga uensartede resultater.

Ti pasienter med fremskredet sent oppstått Pompes sykdom (dvs. 10/10 var rullestolbrukere og 9/10 var respiratoravhengige) fra 9-54 år ble behandlet i utvidede programmer ("expanded access programmes") med alglukosidase alfa 20-40 mg/kg én gang hver andre uke i forskjellige tidsperioder mellom 6 måneder og 2,5 år. Pulmonal funksjonsbedring inkluderte en klinisk relevant bedring i FVC på 35 % hos én pasient, og signifikant reduksjon i antall timer med nødvendig respiratorstøtte hos to pasienter. Motorisk funksjonsbedring, inkludert gjenvinning av tapte motoriske funksjoner, ble sett hos noen pasienter. Bare én pasient kunne slutte med rullestol. I denne gruppen pasienter har også en variabel respons vært sett med hensyn til motorisk funksjon.

#### *Sent oppstått Pompes sykdom: pasientrapportert utfall*

En Pompeundersøkelse ved International Pompe Association (IPA)/Erasmus Medical Center (Nederland) evaluerte påvirkningen av Myozyme på ulike pasientutfall innsamlet årlig:

- Myozyme reduserte risikoen for å bli rullestolavhengig signifikant: i alle faser av oppfølgingen var rullestolavhengighet mindre sannsynlig hos behandlede LOPD-pasienter enn hos ubehandlede pasienter (hazard ratio: 0,36; 95 % KI: 0,17, 0,75 i en studie med 198 kvalifiserte pasienter med median oppfølging på 5 år). Ingen effekt på respirasjonsstøtte ble sett i denne studien.
- Etter behandling med Myozyme i 3 år hos 163 voksne pasienter, ble den gjennomsnittlige FSS (Fatigue Severity Scale)-skåren signifikant forbedret med 0,13 skårpoeng per år ( $p < 0,001$ ). Dette indikerer at behandlingen hjalp til å redusere fatigue i denne studien. Før behandling med Myozyme (medial oppfølging på 4 år) var gjennomsnittlig FFS-skår stabil på ca 5,3 skårpoeng.
- Myozyme ga forbedring og stabilisering av helse relatert livskvalitet og deltagelse hos 174 voksne pasienter med oppfølging både før og under behandling med median oppfølgingsperiode på 4 år (variasjonsbredde 0,5-8).
  - Etter forverring før behandling (-0,73 skårpoeng per år (sp/år): 95 % KI: -1,07, -0,39), ble de samlede målte fysiske komponentene i den pasientrapporterte undersøkelsen SF36 forbedret de første 2 årene av behandlingen med Myozyme (1,49 sp/år, 95 % KI: 0,76, 2,21), og forble deretter stabile.

- Etter forverring før behandling (-0,49 sp/år, 95 % KI: -0,64, -0,34), ble RHS (Rotterdam Handicap Scale) stabilisert med Myozyme (-0,02 sp/år: 95 % KI: -0,17, 0,13).

I den 5-årige prospektive studien utført i Nederland med 102 voksne pasienter med LOPD, ble påvirkningen av Myozyme-behandlingen på daglige aktiviteter målt etter R-PACT (Rasch-Built Pompe-Specific Activity)-skalaen. Sammenliknet med baseline var R-PACT-skåren forbedret med 3,6 prosentpoeng ( $p=0,004$ ) etter 5 år med behandling, som viser nytten av Myozyme hos disse pasientene.

### Pompe Registeret

Medisinsk eller helsepersonell oppmuntres til å registrere pasienter som diagnostiseres med Pompes sykdom på [www.registrynxt.com](http://www.registrynxt.com). Pasientdata vil innhentes anonymt i dette registeret. Formålene med "Pompe-registeret" er å bedre forståelsen av Pompes sykdom, og å monitorere pasienter og deres respons på enzymerstatningsterapi over tid. Det endelige målet er å forbedre klinisk utfall for disse pasientene.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### *Infantil Pompes sykdom*

I en pivotal undersøkelse som inkluderte 18 pasienter, ble farmakokinetikk av alglukosidase alfa undersøkt hos 15 pasienter med infantil Pompes sykdom (alder under 6 måneders alder ved begynnelsen av behandlingen) som fikk doser på 20 mg/kg eller 40 mg/kg alglukosidase alfa som infusjon på henholdsvis ca. 4 til 6,5 timer.

### Distribusjon og eliminasjon

Etter første og sjette infusjon av Myozyme, varierte gjennomsnittlig maksimum plasmakonsentrasjoner ( $C_{max}$ ) fra 178,2 til 263,7  $\mu\text{g/ml}$  for henholdsvis 20 mg/kg og 40 mg/kg dosegruppene. Gjennomsnittsarealet under plasmakonsentrasjonid-kurven ( $AUC_{\infty}$ ) varierte fra 977,5 til 1872,5  $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$  for 20 mg/kg og 40 mg/kg dosegruppene. Gjennomsnittlig plasmaclearance (CL) var 21,4 ml/t/kg og gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state ( $V_{ss}$ ) var 66,2 ml/kg for begge dosegrupper med små variasjoner mellom pasienter på henholdsvis 15 % og 11 %. Gjennomsnittlig plasma halveringstid ( $t_{1/2}$ ) var 2,75 timer for de to dosegruppene.

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken var doseproporsjonal og endret seg ikke over tid.

Farmakokinetikk for alglukosidase alfa ble også undersøkt i en separat studie hos 21 pasienter med infantil Pompes sykdom (alle mellom 6 måneder og 3,5 år da behandlingen begynte) som fikk doser på 20 mg/kg med alglukosidase alfa. Hos 12 pasienter med tilgjengelige data var  $AUC_{\infty}$  og  $C_{max}$  ca. lik de som ble observert for 20 mg/kg dosegruppen i den pivotale studien. Halveringstiden,  $t_{1/2}$ , var også på ca. 2-3 timer i denne pasientgruppen.

### *Sent oppstått Pompes sykdom*

Farmakokinetikken for alglukosidase alfa ble undersøkt i en studie hos 5 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom fra 6-15 år som fikk 20 mg/kg alglukosidase alfa én gang hver andre uke. Det var ingen forskjell i farmakokinetisk profil for alglukosidase alfa hos disse unge pasientene med sent oppstått Pompes sykdom, sammenliknet med dem som fikk den i spedbarnsalderen.

Farmakokinetikken til alglukosidase alfa ble undersøkt i en populasjonsanalyse med 32 pasienter med sent oppstått Pompes sykdom fra den randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studien med et aldersspenn på 21 til 70 år, hvor pasientene fikk Myozyme 20 mg/kg én gang hver andre uke.  $AUC_{\infty}$  og  $C_{max}$  var like ved besøkene i uke 0, 12 og 52, noe som indikerer at farmakokinetikken for alglukosidase alfa ikke er tidsavhengig (Tabell 5).



## Distribusjon og eliminasjon

Tabell 5: Farmakokinetikk for alglukosidase etter én enkelt dose og etter 12 og 52 uker med behandling

Parameter	Uke 0	Uke 12	Uke 52
C <sub>max</sub> (µg/ml)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC <sub>∞</sub> (µg•t/ml)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (ml/t/kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
Effektiv halveringstid (t)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

Det var begrensede funn som viste at IgG-antistoffer til alglukosidase alfa påvirket farmakokinetikken. Imidlertid ble det observert høyere gjennomsnittlig clearance, lavere gjennomsnittlig AUC<sub>∞</sub> og lavere gjennomsnittlig C<sub>max</sub> hos 5 pasienter som testet positivt for inhibisjon av cellulært opptak av enzym. Det var likevel ingen åpenbar sammenheng mellom inhibisjon av opptak og de ko-primære effektendepunktene (se pkt. 4.4).

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, enkeldosetoksisitet og flerdosetoksisitet. Det ble ikke observert noen negative funn på embryoføtal utvikling i en embryoføtal studie hos mus og kanin, og det ble ikke observert noen negative funn i en musefertilitets- og tidlig embryonal utviklingsstudie. I den embryoføtale utviklingsstudien hos kanin, etter å ha administrert Myozyme (10-40 mg/kg/dag) sammen med difenhydramin, ble det observert en behandlingsrelatert økning i antall tilfeller av abort og premature fødsler. Disse virkningene ble delvis tilskrevet maternal toksisitet, da en markant nedgang i næringsinntak og kroppsvekstøkning ble observert.

Intravenøs administrering av 40 mg/kg Myozyme hos mus én gang annenhver dag sammen med difenhydramin i organogenesen ved amming ga økt dødelighet hos avkom i dieperioden. Det var ingen andre effekter på noen parametre som ble evaluert, inkludert kliniske observasjoner eller kroppsvektøkning hos F1-generasjon avkom. Videre oppsto ingen effekt på seksuell modning, læring eller hukommelse, eller evnen til å produsere en ny generasjon for musene av generasjon F1.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E 421)  
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E 339)  
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (E 339)  
Polysorbat 80 (E 433)

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### 6.3 Holdbarhet

3 år

Etter fortynning anbefales det at legemidlet brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er imidlertid vist for 24 timer ved 2 til 8 °C når det oppbevares beskyttet mot lys.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

50 mg pulver i et hetteglass (Type 1 glass) med propp (silikonisert butyl) og en forsegling (aluminium) med lokk som kan vippes av (plast). Pakningsstørrelser på 1, 10 eller 25 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Myozyme må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker, og deretter fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon og så gis som intravenøs infusjon. Rekonstituering og fortynning må utføres i overensstemmelse med regler for god aseptisk teknikk.

Pga. legemidlets proteinnatur kan det oppstå partikkeldannelse i den rekonstituerte oppløsningen og infusjonsposene. Derfor må et 0,2 µm in-line-filter med lav proteinbinding benyttes til administrasjon. Det ble demonstrert at bruken av et 0,2 µm in-line filter fjerner synlige partikler, og fører ikke til noe synlig tap av protein eller aktivitet.

Bestem antall hetteglass som skal rekonstitueres basert på den enkelte pasientens doseregime (mg/kg) og ta de nødvendige hetteglassene ut av kjøleskapet slik at de når romtemperatur (ca. 30 minutter). Hvert hetteglass med Myozyme er kun til engangsbruk.

### Bruk aseptisk teknikk

### Rekonstituering

Rekonstituer hvert 50 mg hetteglass med Myozyme med 10,3 ml vann til injeksjonsvæsker. Tilsett vannet til injeksjonsvæsker sakte dråpe for dråpe ned langs siden på hetteglasset, og ikke direkte ned på den lyofiliserte kaken. Vipp og rull hvert hetteglass forsiktig. Ikke snu det på hodet, vri eller rist på hetteglasset. Det rekonstituerte volumet er 10,5 ml som inneholder 5 mg/ml, og er en klar, fargeløs til lys gul oppløsning som kan inneholde partikler i form av tynne, hvite tråder eller gjennomskinnelige fibre. Foreta en umiddelbar inspeksjon av de rekonstituerte hetteglassene etter partikkelstoffer og misfarging. Dersom du ved umiddelbar inspeksjon finner andre fremmedlegemer enn de som er beskrevet ovenfor, eller dersom oppløsningen er misfarget, skal du ikke bruke legemidlet. pH på den rekonstituerte oppløsningen er ca. 6,2.

Etter rekonstituering anbefales at hetteglassene fortynnes omgående (se nedenfor).

### Fortynning

Når det rekonstitueres som ovenfor inneholder den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset 5 mg alglukosidase alfa per ml. Det rekonstituerte volumet gjør at du kan trekke ut nøyaktig 10,0 ml (tilsvarer 50 mg) fra hvert hetteglass. Dette skal fortynnes ytterligere som følger: Trekk den rekonstituerte oppløsningen sakte ut av hvert hetteglass til du får volumet for pasientens dose. Den anbefalte endelige konsentrasjonen med alglukosidase i infusjonsposene varierer fra 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Fjern luftrommet inni infusjonsposen. Fjern dessuten et tilsvarende volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon, som skal erstattes med rekonstituert Myozyme. Injiser rekonstituert Myozyme sakte direkte i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), oppløsning for injeksjon. Snu eller masser infusjonsposen forsiktig for å blande løsningen. Ikke rist eller bevege kraftig på infusjonsposen.

Den endelige infusjonsoppløsningen må administreres så nær preparasjonstiden som mulig.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/333/001-003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29/03/2006

Dato for siste fornyelse: 21/02/2011

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere av biologiske virkestoffer

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

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen, eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at følgende opplæringsmaterieell skal distribueres via profesjonelle instanser til all helsepersonell som forventes å forskrive, utlevere og administrere alglukosidase alfa i hvert medlemsland der alglukosidase alfa er markedsført:

- Sikkerhetsinformasjon for helsepersonell
- Veiledning til helsepersonell om hjemmeinfusjon

### **Sikkerhetsinformasjon for helsepersonell inkluderer følgende viktige deler:**

- Opplæringsmaterieell som støtter helsepersonell i håndteringen av følgende sikkerhetshensyn: Infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner, med eller uten utvikling av IgG- og IgE-antistoffer; Immunmedierte reaksjoner og immunogenisitet som fører til tap av respons (høye vedvarende IgG-antistofftitre og eller nøytraliserende antistoffer).

- Testanbefalinger:
  - Innsamling av serumprøver ved baseline før den første infusjonen er sterkt anbefalt.
  - Immunglobulin G (IgG)-antistofftitre skal overvåkes regelmessig og IgG-antistofftesting mot legemidlet (ADA) skal vurderes dersom pasienten ikke responderer på behandling.
  - Behandlede pasienter kan testes for inhiberende antistoffer dersom de opplever en reduksjon i klinisk nytte til tross for fortsatt behandling med Myozyme.
  - Immunologisk testing grunnet bivirkninger, inkludert IgG og IgE ADA skal vurderes hos pasienter med risiko for allergisk reaksjon.
  - Immunologisk testing grunnet bivirkninger skal også vurderes hos pasienter som opplever moderate/alvorlige eller tilbakevendende infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) som tyder på overfølsomhetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner.
- Praktiske aspekter ved testingen og testtjenestens kontaktinformasjon
  - Beskrivelse av testtjenesten: tilgjengelige tester, indikasjon for testing, prøvetype, testhyppighet, innsamlingstid.
  - Prosedyre for testing: diagram som oppsummerer hovedtrinnene for helsepersonell som trenger spesialtester.

**Veiledning til helsepersonell om hjemmeinfusjon inneholder følgende viktige sikkerhetsinformasjon for å støtte helsepersonell (forskrivning og/eller administrering av Myozyme) i håndteringen av pasienter som får Myozyme som hjemmeinfusjon:**

- **Informasjon til helsepersonell som forskriver Myozyme:**
  - Krav til og organisering av hjemmeinfusjon, inkludert utstyr, forbehandling og akuttbehandlinger.
  - Kriterier for å bestemme egnetheten for hjemmeinfusjon
- **Informasjon til helsepersonell som administrerer Myozyme:**
  - Medisinsk evaluering av pasienten før infusjonen administreres hjemme
  - Krav til og organisering av hjemmeinfusjon, inkludert utstyr, forbehandling og akuttbehandlinger
  - Detaljer om forberedelse og administrering av Myozyme, inkludert alle stegene for forberedelse, rekonstituering, fortynning og administrering
  - Informasjon om tegn og symptomer relatert til infusjonsrelaterte reaksjoner og anbefalte tiltak for håndtering av bivirkninger når symptomer oppstår.

**Veiledning til pasienter/omsorgspersoner om hjemmeinfusjon**

Veiledningen til pasienter/omsorgspersoner skal inneholde følgende viktige sikkerhetsinformasjon:

- Informasjon om tegn og symptomer relatert til risiko for infusjonsrelaterte reaksjoner og anbefalte tiltak for håndtering av bivirkningene når symptomene oppstår
- En infusjonsdagbok som kan brukes til å dokumentere infusjonene og eventuelle legemiddelrelaterte infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert allergiske overfølsomhetsreaksjoner før, under eller etter infusjonen.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### KARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Myozyme 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Alglukosidase alfa

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 50 mg alglukosidase alfa

Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 5 mg alglukosidase alfa/ml, og etter fortynning varierer konsentrasjonen fra 0,5 mg til 4 mg/ml.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Mannitol (E421)

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339)

Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (E339)

Polysorbat 80 (E433)

Se pakningsvedlegget for mer informasjon

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass  
pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

10 hetteglass  
pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

25 hetteglass  
pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Kun til engangsbruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE S PESIELLE ADVARSLER

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Det anbefales at produktet brukes umiddelbart etter fortyning. Kjemisk og fysisk stabilitet er imidlertid demonstrert i 24 timer ved 2 til 8 °C dersom produktet oppbevares beskyttet mot sollys.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Eventuelt ubrukt legemiddel må destrueres.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Myozyme 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Alglukosidase alfa  
Intravenøs bruk etter rekonstitusjon og fortynning

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

50 mg

**6. ANNET**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).  
Sanofi B.V.- NL

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Myozyme 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Alglukosidase alfa

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Myozyme er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Myozyme
3. Hvordan Myozyme gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Myozyme
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Myozyme er og hva det brukes mot

Myozyme brukes for å behandle voksne, barn og ungdommer i alle aldre med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom.

Mennesker som har Pompes sykdom har lave nivåer av et enzym som heter alfa-glukosidase. Dette enzymet hjelper kroppen med å kontrollere nivåene av glykogen (en type karbohydrat). Glykogen tilfører kroppen energi, men hos mennesker med Pompes sykdom, kan disse glykogennivåene bli for høye.

Myozyme inneholder et kunstig enzym, kalt alglukosidase alfa. Dette enzymet kan erstatte det naturlige enzymet som mangler hos mennesker med Pompes sykdom.

#### 2. Hva du må vite før du blir gitt Myozyme

##### **Bruk ikke Myozyme:**

Hvis du har opplevd livstruende allergiske reaksjoner (overfølsomhet) overfor alglukosidase alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) og ny administrasjon av legemiddelet ikke var vellykket. Symptomer på livstruende allergiske reaksjoner omfatter, men er ikke begrenset til, lavt blodtrykk, svært hurtig hjerterefrekvens, pustevansker, oppkast, hevelser i ansiktet, elveblest eller utslett.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Ved behandling med Myozyme kan du oppleve en infusjonsrelatert reaksjon mens du tar medisinen eller i løpet av timene etter infusjonen. En slik reaksjon omfatter ulike symptomer som lavt blodtrykk, ubehag i brystet, snøring i halsen, opphovning av ansikt, lepper eller tunge (angioødem), elveblest (urtikaria), svimmelhet, utslett, kløe i huden, kvalme, oppkast, hoste og bronkospasme (se avsnitt 4 for en oversikt over alle infusjonsrelaterte reaksjoner). En infusjonsrelatert reaksjon kan noen ganger være svært alvorlig. Hvis du opplever en slik reaksjon, må du **kontakte legen umiddelbart og opplyse om dette**. Det kan være du må ta legemidler før behandlingen for å forhindre en allergisk reaksjon (f.eks. antihistaminer og/eller kortikosteroider) eller febernedsettende legemidler (antipyretika).

I studier har leger brukt medisiner til å dempe immunforsvaret for å redusere produksjonen av antistoffer. Fordi du har Pompes sykdom, har du risiko for å få en alvorlig infeksjon i luftveiene eller lungene. Bruk av disse medisinene for å dempe immunforsvaret kan øke denne risikoen ytterligere.

Hvis du får alvorlige sår på huden, må du ta kontakt med legen din. Hvis bena dine hovner opp, eller du opplever generell opphovning, må du informere legen din. Legen bør vurdere seponering av administrasjon av Myozyme, og iverksette egnet medisinsk behandling. Legen din bør vurdere risiko og fordeler ved å readministrere Myozyme.

### **Andre legemidler og Myozyme**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Det er begrenset erfaring med bruken av Myozyme hos gravide kvinner. Du skal ikke bruke Myozyme ved graviditet med mindre det er klart nødvendig. Informer legen dersom du ammer. Begrenset erfaring tyder på at Myozyme går over i morsmelk hos mennesker i svært små mengder. Det forventes ikke noen effekter på spedbarnet som ammes. Derfor kan amming under behandlingen vurderes. Du kan imidlertid diskutere med legen om du, som et forsiktighetstiltak, skal avbryte ammingen de første 24 timene etter hver dose med Myozyme. Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Vær forsiktig når du kjører eller bruker verktøy eller maskiner rett etter Myozyme-infusjon, da du kan oppleve svimmelhet, søvnighet, skjelvinger og/eller lavt blodtrykk.

### **Myozyme inneholder natrium**

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. den er tilnærmet natriumsfri.

## **3. Hvordan Myozyme gis**

Myozyme skal gis under tilsyn av en lege som har erfaring i behandling av Pompes sykdom.

Dosen du får er basert på kroppsvekt. Anbefalt dosering av Myozyme er 20 mg/kg kroppsvekt gitt én gang hver 14. dag.

### Hjemmeinfusjon

Legen kan vurdere om du kan ha hjemmeinfusjon av Myozyme dersom det er trygt og praktisk å gjøre det. Dersom du får bivirkninger under en infusjon med Myozyme, kan det være at personellet som hjelper deg med infusjonen stopper infusjonen og setter i gang med hensiktsmessig medisinsk behandling.

### **Bruk hos barn og ungdom**

Den anbefalte doseringen av Myozyme hos barn og ungdom er den samme som hos voksne.

### **Bruksanvisning**

Myozyme gis som venedrypp (som intravenøs infusjon). Myozyme er i pulverform og dette fortynnes med sterilt vann før det administreres.

### **Dersom du får for mye Myozyme**

Dersom du blir gitt en høyere dose eller får en raskere infusjon av Myozyme enn det som er anbefalt kan du oppleve infusjonsrelaterte reaksjoner. Slike reaksjoner kan inkludere symptomer som:

- at hud og lepper blir blå på grunn av mangel på oksygen i vevet, økt hjertefrekvens, hjertebank
- pusteproblemer, hoste
- svimmelhet, hodepine, endret smakssans
- høyt blodtrykk, hetetokter
- hevelse i tungen, oppkast, diaré, kvalme

- smerte i brystet, ubehag i brystet, tilsnøring i halsen, feber, frysninger, kuldefølelse, rødhet på infusjonsstedet
- muskelsmerte
- rødhet i huden

Dersom du opplever en slik reaksjon skal du fortelle det til legen umiddelbart (se avsnitt 2). Hastigheten på infusjonen vil bli redusert eller infusjonen avbrutt. Ved behov vil du få egnet korrigerende behandling.

#### **Dersom du har glemt å ta Myozyme**

Dersom du har glemt en infusjon skal du kontakte legen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger oppstod hovedsakelig hos pasienter mens de fikk medisinen eller kort tid etter ("infusjonsrelatert bivirkning"). Enkelte av disse infusjonsrelaterte bivirkningene var alvorlige eller livstruende. Hos noen pasienter er det rapportert enkelte livstruende reaksjoner, herunder svært alvorlige generelle allergiske reaksjoner og anafylaktisk sjokk. Symptomer på slike reaksjoner omfatter lavt blodtrykk, svært høy hjerterefrekvens, pustevansker, oppkast, hevelser i ansiktet, lepper eller tunge, elveblest eller utslett. Noen pasienter har opplevd infusjonsrelaterte bivirkninger i form av influensalignende symptomer, som varte i noen dager etter avsluttet infusjon.

Opplever du slike reaksjoner, må du **kontakte legen øyeblikkelig**. Det kan være du trenger forbehandling med medisiner for å forhindre en allergisk reaksjon (f.eks. antihistaminer og/eller kortikosteroider) eller for å sette ned feber (antipyretika).

#### **Svært vanlige: kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer**

- Elveblest
- Utslett
- Økt hjerterefrekvens
- Ansiktsrødme
- Feber eller økt kroppstemperatur
- Hoste
- Raskere pust
- Oppkast
- Lavt oksygennivå i blodet

#### **Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer**

- Blekhet
- Økt eller høyt blodtrykk
- Blålig misfarging av huden
- Frysninger
- Uro (agitasjon)
- Skjelving (tremor)
- Hodepine
- Prikking eller kribling
- Smerte eller lokal reaksjon ved venedrypp
- Svimmelhet
- Irritabilitet
- Kløe
- Brekninger



- Opphovning i ansiktet eller halsen, eller alvorlig kombinert opphovning av ansikt, hals og tunge som følge av en alvorlig allergisk reaksjon
- Opphovning av armer og bein
- Kvalme
- Brystubehag
- Fortetninger i hals
- Diaré
- Tretthet
- Muskelsmerter
- Muskelspasmer
- Alvorlige sår på huden
- Rødhhet i huden

**Ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data**

- Hevelse rundt øynene
- Unaturlige pustelyder, inkludert en pipende lyd
- Pustevansker (herunder kortpusthet)
- Perifer kuldefølelse (f.eks. i hender og føtter)
- Redusert eller lavt blodtrykk
- Innsnevring av blodårene, som reduserer blodstrømmen
- Plutselig innsnevring av bronkiene som hindrer luft i å gå inn og ut av lungene (bronkospasmer)
- Varmefølelse
- Kuldefølelse
- Sykdomsfølelse (malaise)
- Svakhetsfølelse
- Søvnighet
- Økt svetting
- Såre øyne
- Brunflekker på huden
- Rastløshet
- Hiving etter pusten
- Irritasjon i halsen
- Mangel på oksygen i kroppsvev
- Redusert hjerterefreknens
- Hjertestans
- Kraftige hjerteslag som kan være raske eller urytmiske (palpitasjoner)
- Brystsmerter (ikke i hjertet)
- Betennelse i membranen som dekker øyeeplet og øyelokket
- Magesmerter
- Fordøyelsesproblemer
- Svelgevansker
- Leddsmerter
- Forbigående pustevansker eller plutselig pustestans
- Proteintap i urinen
- Nefrotisk syndrom: opphovning i beina, generell opphovning og proteintap i urinen
- Hevelse og fortykning av huden på infusjonsstedet dersom produktet lekker utenfor blodåren
- Rødhhet i håndflatene
- Forbigående misfarging av huden
- Rødhhet på infusjonsstedet
- Elveblest (utslett) på infusjonsstedet
- Kløe på infusjonsstedet
- Blemmer

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Myozyme**

Oppbevares utilgjengelig for barn

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Etter fortynning anbefales det at legemidlet brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er imidlertid vist for 24 timer ved 2 til 8 °C når det oppbevares beskyttet mot lys

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Myozyme**

-Virkestoffet er alglukosidase alfa. Ett hetteglass inneholder 50 mg alglukosidase alfa. Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 5 mg alglukosidase alfa per ml og etter fortynning varierer konsentrasjonen fra 0,5 mg til 4 mg/ml.

-Hjelpestoffer er

- mannitol (E421)
- natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339)
- dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (E339)
- polysorbat 80 (E433)

### **Hvordan Myozyme ser ut og innholdet i pakningen**

Myozyme er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i en hetteglasspakning (50 mg/hetteglass). Hver pakning inneholder 1, 10 eller 25 hetteglass). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Pulveret er hvitt til off-white. Etter rekonstituering er det en klar, fargeløs til lys gul oppløsning, som kan inneholde partikler. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

#### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

### **Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

## **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no). Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **Bruksanvisning – rekonstituering, fortynning og administrasjon**

Myozyme må rekonstitueres med vann før injeksjon, og deretter fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon og så administreres gjennom venedrypp (intravenøs infusjon). Det er viktig at rekonstituering og fortynning skjer etter godkjente rutiner, og med bruk av aseptisk teknikk.

På grunn av legemidlets proteinaktige natur, kan det forekomme partikkelformasjon i den rekonstituerte løsningen og i infusjonsposene. Derfor må det brukes et lavtproteinbindende 0,2 mikronfilter ved administrasjon. Tester viser at bruk av et slikt mikronfilter fjerner synlige partikler og at det ikke fører til noe synlig tap av protein eller aktivitet.

Bestem antall hetteglass som skal rekonstitueres basert på den enkelte pasientens dosering (mg/kg), og ta de nødvendige hetteglassene ut av kjøleskapet slik at de kan nå romtemperatur, (ca. 30 minutter). Eventuelt gjenværende Myozyme i åpnete hetteglass må ikke gjenbrukes.

### **Bruk aseptisk teknikk**

#### **• Rekonstituering**

Rekonstituer hvert 50 mg hetteglass med Myozyme med 10,3 ml vann til injeksjonsvæsker. Tilsett vannet til injeksjonsvæsker ved hjelp av en sprøyte med en nålediameter på maks. 20 gauge. Legg til vann til injeksjonsvæsker sakte dråpe for dråpe ned langs siden på hetteglasset, og ikke direkte på den lyofiliserte kaken. Vipp og rull hvert hetteglass forsiktig. Ikke snu det opp ned, vri eller rist på hetteglasset. Det rekonstituerte volumet er 10,5 ml som inneholder 5 mg enzym/ml, og er en klar, fargeløs til lys gul oppløsning som kan inneholde partikler i form av tynne, hvite tråder eller gjennomskinnelige fibre. Foreta en umiddelbar inspeksjon av dem rekonstituerte hetteglassene for å se etter fremmedlegemer eller misfarging. Dersom du ved umiddelbar inspeksjon ser fremmedlegemer andre enn dem som beskrives ovenfor, eller dersom oppløsningen er misfarget, skal du ikke bruke legemidlet. pH på den rekonstituerte oppløsningen er ca. 6.2.

Etter rekonstituering anbefales det at hetteglassene fortynnes omgående (se nedenfor).

#### **• Fortynning**

Når oppløsningen er rekonstituert som ovenfor, inneholder oppløsningen i hetteglasset 5 mg alglukosidase alfa per ml. Det rekonstituerte volumet gjør at du nøyaktig kan trekke ut 10,0 ml (tilsvarer 50 mg) fra hvert hetteglass. Dette må fortynnes ytterligere som følger: Trekk den rekonstituerte oppløsningen sakte ut av hvert hetteglass til du har fått volumet til pasientens dose ved

hjelp av en sprøyte med en nålediameter på maks. 20 gauge. Anbefalt endelig konsentrasjon med alglukosidase i infusjonsposene varierer fra 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Fjern luftrommet inni infusjonsposen og trekk i tillegg ut og fjern tilsvarende volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon, som vil bli erstattet av rekonstituert Myozyme. Injiser den rekonstituerte Myozyme sakte direkte i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon. Snu infusjonsposen forsiktig opp ned eller masser den forsiktig for å blande den fortynnede oppløsningen. Ikke rist eller beveg kraftig på infusjonsposen.

Den endelige infusjonsvæsken skal gis så nær preparasjonstiden som mulig.

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav

- **Administrasjon**

Det anbefales å starte administrasjonen av den fortynnede oppløsningen innen tre timer. Total tid mellom rekonstituering og fullføring av infusjonen må ikke overstige 24 timer.

Anbefalt doseregime på Myozyme er 20 mg/kg kroppsvekt gitt én gang annenhver uke som intravenøs infusjon.

Infusjoner må gis trinnvis. Det anbefales at infusjonen innledes med en hastighet på 1 mg/kg/t, og økes gradvis med 2 mg/kg/t hvert 30. minutt dersom det ikke finnes tegn på IRR (infusjonsrelaterte reaksjoner) til maksimalt hastighet på 7 mg/kg/t er nådd.