

**VEJLEDNING TIL SUNDHEDSPERSONALE FOR
MYOZYME® - HJEMMEINFUSION
(ALGLUCOSIDASE ALFA)**

Distribueret som en del af markedsføringstilladelsen for Myozyme®.

Version 1.0, 14. februar 2024

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 28. juni 2024

VV-PV-0553683 v2.0

Indholdsfortegnelse

1	FORMÅLET MED DETTE DOKUMENT.....	4
2	INFORMATION TIL LÆGER DER ORDINERER MYOZYME®	6
2.1	GENERELLE BETINGELSER FOR HJEMMEINFUSION	6
3	INFORMATION TIL LÆGER DER ORDINERER MYOZYME®, OG TIL INFUSIONSANSVARLIGE PERSONER, SOM INDGIVER MYOZYME®	8
3.1	KRAV OG ORGANISERING AF HJEMMEINFUSION.....	8
3.2	PATIENT FORBEREDELSE	8
3.3	LÆGER DER ORDINERER MYOZYME®.....	10
3.4	INFUSIONSANSVARLIGE PERSONER DER INDGIVER MYOZYME®	12
4	INFORMATION TIL PERSONER SOM ADMINISTRERER MYOZYME®	15
4.1	ADMINISTRATION AF MYOZYME®	15
4.1.1	Ordination	15
4.1.2	Apotek og infusionsudstyr	15
4.1.3	Udstyr	15
4.1.4	Forberedelse	16
4.1.5	Rekonstituering	17
4.1.6	Fortynding	18
4.1.7	Indgivelse	19
4.2	GENKENDELSE OG HÅNDTERING AF BIVIRKNINGER	21
4.2.1	Genkendelse af bivirkninger.....	21
4.2.2	Klinisk behandling af bivirkninger	25
4.3	INDBERETNING AF BIVIRKNINGER.....	28
5	YDERLIGERE INFORMATION	30

Formålet med denne vejledning er hverken at foreslå eller anbefale hjemmeinfusion til patienter. Beslutningen om at anvende hjemmeinfusion træffes, i samråd med patienten og/eller dennes omsorgsperson, af den behandlende læge, som kender patientens aktuelle kliniske status og tidligere infusionshistorik.

Formålet med denne vejledning er udelukkende at videregive oplysninger, som kan være til hjælp for sundhedspersonalet og deres patienter, når de får infusionsbehandling i hjemmet.

Dette dokument erstatter ikke sikkerhedsinformationspakken, som er en vejledning til læger og sundhedspersonalet.

Sikkerhedsinformationspakken distribueres som en del af risikostyringsplanen, og indeholder yderligere oplysninger om den medicinske håndtering af de risici, der er forbundet med indgivelsen af Myozyme®.

1 FORMÅLET MED DETTE DOKUMENT

Formålet med dette dokument er at vejlede sundhedspersonalet og den infusionsansvarlige person i behandling af patienter, der får Myozyme® (alglucosidase alfa) i hjemmet, for at reducere risikoen for medicineringsfejl ved hjemmeinfusion og infusionsrelaterede reaktioner inklusive overfølsomhedsreaktioner og anafylaktiske reaktioner med eller uden udvikling af IgG- og IgE-antistoffer.

Beslutningen om at flytte infusionen med Myozyme® til patientens eget hjem træffes af den behandlende læge, og der bør tages hensyn til patientens medicinske tilstand og patientens og/eller omsorgspersonens ønsker.

Enzymerstatningsterapi (ERT) er muligt for nogle lysosomale aflejrings sygdomme. Infusionsbehandling med Myozyme® er tilgængelig for patienter med Pompes sygdom, og tolereres generelt godt. For at gøre behandlingen mere bekvem og for at øge patientens livskvalitet kan ERT flyttes til patientens eget hjem, forudsat at bestemte betingelser er opfyldt.

Hvis betingelserne kan opfyldes, kan patienten modtage behandling i eget hjem, hvilket gør tidsplanen for infusion mere fleksibel og bekvem for patienten. Patienten undgår at bruge tid på transport til og fra hospitalet, og det bliver nemmere at følge et normalt undervisningsforløb og at planlægge sociale og arbejdsrelaterede aktiviteter. Det mindsker desuden belastningen på hospitalsvæsenet.

Hjemmeinfusionen vil foregå under den behandlende læges ansvar. "Hjemmeinfusionsvejledningen til patienter og omsorgspersoner" skal kun udleveres, hvis den behandlende læge beslutter, at patienten er egnet til behandling med hjemmeinfusion.

Det er den behandlende læges ansvar at sikre at lægemidlet indgives på sikker vis for at undgå risiko for medicineringsfejl og reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner især overfølsomhedsreaktioner. Dette skal kontrolleres og dokumenteres af den behandlende læge.

De processer, der beskrives i dette dokument, skal tjene som overordnede retningslinjer, men lokale medicinske retningslinjer samt nationale regler og forskrifter skal følges.

2 INFORMATION TIL LÆGER DER ORDINERER MYOZYME®

2.1 GENERELLE BETINGELSER FOR HJEMMEINFUSION

Den behandlende læge skal tage følgende overvejelser i betragtning før opstart af hjemmeinfusion med Myozyme®:

- Infusion i hjemmet skal udføres af en infusionsansvarlig person.
- Der skal foretages en omfattende medicinsk vurdering, hvor patienten vurderes som medicinsk stabil, før hjemmeinfusion initieres.
- Den behandlende læge er ansvarlig for anbefalingen om at indgive Myozyme®-infusioner hjemme.
- Ved evalueringen af patientens egnethed til at modtage hjemmeinfusion skal der tages hensyn til patientens underliggende komorbiditet og evne til at overholde kravene til infusion i hjemmet.
- Patienten må ikke have en fremskreden sygdom, der medfører en højere risiko for komplikationer, som kræver medicinsk genoplivningsudstyr, som kun er tilgængelig på hospitaler.
- Patienten har tolereret infusionen godt på et hospital eller en klinik for ambulat behandling, og har ikke haft moderate til alvorlige infusionsrelaterede reaktioner de seneste måneder.
- Patienten har forholdsvis ukompliceret venøs adgang, eller kan få et central venekateter, der muliggør infusion.
- Patienten skal være villig og i stand til at følge procedurerne for hjemmeinfusion.
- Der skal etableres infrastruktur, ressourcer og procedurer til hjemmeinfusionen herunder oplæring, som skal være tilgængelig for den infusionsansvarlige person og det sundhedsfaglige personale.

- Den infusionsansvarlige person skal være til rådighed under hele hjemmeinfusionen og i et nærmere fastsat tidsrum efter infusionen, afhængigt af hvor godt patienten har tolereret infusionerne, før hjemmeinfusion blev initieret.
- Hvis patienten oplever bivirkninger under hjemmeinfusionen, skal infusionen straks stoppes, og passende medicinsk behandling skal initieres.
- Hvis patienten oplever bivirkninger under hjemmeinfusionen, skal efterfølgende infusioner muligvis finde sted på et hospital eller på en klinik for ambulante behandling, indtil disse bivirkninger ikke længere opstår. Det er den behandlende læge der beslutter, om det er acceptabelt at vende tilbage til hjemmeinfusion.
- Dosis og infusionshastighed må ikke ændres uden at konsultere den behandlende læge.

3 INFORMATION TIL LÆGER DER ORDINERER MYOZYME[®], OG TIL INFUSIONSANSVARLIGE PERSONER, SOM INDGIVER MYOZYME[®]

3.1 KRAV OG ORGANISERING AF HJEMMEINFUSION

Den behandlende læge er ansvarlig for organiseringen af hjemmeinfusionen, og skal godkende proceduren for hjemmeinfusion. Den infusionsansvarlige person vil udføre hele proceduren for infusionerne i patientens hjem.

Når patienten er vurderet egnet til hjemmeinfusion på baggrund af kriterierne anført ovenfor, skal der tages stilling til en række forudsætninger for at sikre, at infusioner med Myozyme[®] kan indgives sikkert, effektivt og pålideligt i patientens hjem.

De indledende instruktioner og træning af den infusionsansvarlige person skal som udgangspunkt varetages af hospitalet eller en tilsvarende infusionserfaren sundhedsperson, i henhold til lokale retningslinjer. Omfanget af den nødvendige støtte i hjemmet fra den infusionsansvarlige person vil blive drøftet og besluttet af den behandlende læge i samråd med patienten og/eller omsorgspersonen.

3.2 PATIENT FORBEREDELSE

- Den behandlende læge er ansvarlig for anbefalingen af at indgive Myozyme[®] som infusion i hjemmet.
- Patienten og/eller omsorgspersonen er af den behandlende læge blevet oplyst om behandlingen, der skal foregå i hjemmet, de risici der er forbundet hermed som f.eks. overfølsomhedsreaktioner, medicineringsfejl og tilkaldelse af lægehjælp, og skal indvillige i, at behandlingen foregår i hjemmet.
- Patienten og/eller omsorgspersonen har sat sig ind i sygdommen, og er i stand til at genkende bivirkninger som f.eks.

overfølsomhedsreaktioner og medicineringsfejl, samt forstår den procedure, der skal følges hvis disse skulle forekomme.

- Omgivelserne i hjemmet skal være egnet til hjemmeinfusion herunder rene omgivelser med elektricitet, vand, adgang til telefon, køleskab og fysisk plads til opbevaring af Myozyme® og andet infusionsudstyr.
- Patienten/omsorgspersonen skal oplyses om, at infusionen altid skal administreres under opsyn af en infusionsansvarlig person, dvs. en person som er trænet i håndtering af infusionsrelaterede reaktioner.
- Patienten skal være fysisk og mentalt i stand til at få infusionerne hjemme.
- Patienten har venøs adgang eller centralt venekateter, der muliggør infusion.
- Patienten skal overholde den regelmæssige sygdomskontrol, som den behandlende læge har forskrevet.
- Patienten skal have udleveret "Hjemmeinfusionsvejledningen til patienter/omsorgspersoner", som indeholder information om tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner og de anbefalede handlinger, når disse symptomer opstår. Derudover skal der udleveres en infusionsdagbog til patienten/omsorgspersonen for registrering af infusionsoplysningerne, alle bivirkninger og infusionsrelaterede reaktioner herunder allergiske overfølsomhedsreaktioner før, under eller efter infusionen. Den behandlende læge skal anføre relevante kontaktinformationer i infusionsdagbogen. Infusionsdagbogen skal udfyldes af patienten/omsorgspersonen, opbevares i patientens hjem, og vises til den behandlende læge ved de regelmæssige kontrolbesøg.

3.3 LÆGER DER ORDINERER MYOZYME®

Den behandlende læge er ansvarlig for at igangsætte alle nødvendige administrative tiltag, der gør det muligt for de øvrige involverede parter (patient og/eller omsorgsperson, den infusionsansvarlige person, hjemmeplejepersonale, apotek) at forberede og udføre hjemmeinfusion. Det er den behandlende læges ansvar at sørge for en sikker indgivelse til patienten for at undgå risiko for medicineringsfejl i forbindelse med hjemmeinfusion og reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner især overfølsomhedsreaktioner.

- Den behandlende læge har informeret patienten og/eller omsorgspersonen om sygdommen, behandlingen og proceduren for hjemmeinfusion, som anført i afsnit 3.2. Patient forberedelse.
- Den behandlende læge er ansvarlig for at fastlægge infusionshastighed og dosis. Infusionshastigheden af Myozyme®, som var veltolereret af patienten på hospitalet eller på en klinik for ambulant behandling, må ikke ændres i hjemmet, medmindre det er nødvendigt af sikkerhedsmæssige hensyn.
- Den behandlende læge skal sammen med alle involverede parter (patient og/eller omsorgsperson, infusionsansvarlig person, hjemmeplejepersonale, apotek osv.) fastlægge niveauet af nødvendig støtte og hjælp i hjemmet.
- Hjemmeinfusionen vil finde sted under den behandlende læges ansvar. Hjemmeinfusionsvejledningen skal kun udleveres, hvis den behandlende læge beslutter, at patienten er egnet til behandling med hjemmeinfusion. Den infusionsansvarlige person skal straks informere den behandlende læge, hvis der opstår en infusionsrelateret reaktion eller en overfølsomhedsreaktion.

- Den behandlende læge ordinerer medicinen og alt nødvendigt udstyr til indgivelse af Myozyme® hjemme.
- Hvis der på hospitalet eller på en klinik for ambulat behandling blev anvendt præmedicinering (f.eks. antihistaminer, paracetamol, ibuprofen, kortikosteroider), skal denne behandling udleveres i henhold til den patientspecifikke ordination. Denne behandling må ikke ændres i hjemmet, medmindre lægen skønner det påkrævet.
- Akut behandling skal være tilgængelig, og gives på baggrund af den patientspecifikke ordination i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner. Instruktioner (f.eks. i en logbog eller tilsvarende) og en beskrevet nødplan skal gives til den infusionsansvarlige person før hjemmeinfusionen startes. Derudover skal genoplivningsudstyr til hjerte-lungeredning være let tilgængelig under hjemmeinfusion. Den behandlende læge skal sikre, at der er en hurtig og pålidelig kommunikationslinje for hurtig aktion, hvis der bliver behov for akut lægehjælp.
- Indberetning af formodede bivirkninger. Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:
 - Lægemiddelstyrelsen
 - Axel Heides Gade 1
 - DK-2300 København S
 - Websted: www.meldenbivirkning.dk
- Patienter der oplever bivirkninger, skal straks kontakte den behandlende læge eller dennes stedfortræder. Der kan opstå bivirkninger under infusionen og op til flere timer efter, at infusionen er afsluttet. Efterfølgende infusioner skal muligvis finde sted på et

hospital eller på en klinik for ambulat behandling, indtil lægen eller dennes stedfortræder skønner, at sådan bivirkning ikke længere opstår.

- Det er den behandlende læges ansvar regelmæssigt at overvåge sygdommen hos en patient, der modtager behandling i hjemmet.
- Den behandlende læge og den infusionsansvarlige person er ansvarlige for planlægning og monitorering af infusionerne. Desuden udarbejder den behandlende læge en infusionsprotokol, som skal bekræftes af den infusionsansvarlige person (f.eks. logbog eller tilsvarende).
- Den behandlende læge skal give patienten/omsorgspersonen "Hjemmeinfusionsvejledningen til patienter/omsorgspersoner". Denne vejledning indeholder et bilag med en infusionsdagbog, hvor patienterne kan registrere infusionerne og eventuelle bivirkninger under eller efter infusionen. Alle bivirkninger (f.eks. hovedpine osv.) som patienten har oplevet før infusionens start, skal også registreres.

3.4 INFUSIONSANSVARLIGE PERSONER DER INDGIVER MYOZYME®

Den infusionsansvarlige person vil have en koordinerende rolle i forhold til den behandlende læge og patienten og/eller omsorgspersonen for tilrettelæggelsen og behandlingen i hjemmet, og vil sammen med den behandlende læge, patienten og/eller omsorgspersonen beslutte, i hvilke omfang der er behov for støtte i hjemmet.

- Den infusionsansvarlige person er kvalificeret til at give i.v.-infusioner og har fået relevant oplæring i Pompes sygdom og indgivelse af Myozyme®. Derudover er han/hun uddannet til at genkende de infusionsrelaterede reaktioner, der kan forekomme

(herunder alvorlige bivirkninger såsom anafylaktiske reaktioner) og de handlinger, der skal iværksættes hvis de skulle opstå.

- Før infusionen vil den infusionsansvarlige person vurdere patientens generelle tilstand for at identificere tilstande, der eventuelt kan påvirke infusionen. Alle unormale observationer skal registreres i infusionsdagbogen. Hvis patienten har akutte sygdomme, skal den behandlende læge konsulteres, før infusionen igangsættes.
- Den infusionsansvarlige person skal nøje følge proceduren for klargøring og indgivelse af Myozyme[®], og skal overvåge infusionen som ordineret af den behandlende læge. Den infusionsansvarlige person bekræfter tilgængeligheden af den ordinerede præmedicinering, akut-medicin og udstyr.
- Den infusionsansvarlige person ændrer ikke dosis af Myozyme[®] eller infusionsprotokollen (hastighed, varighed og infusionstrin) for Myozyme[®], som er ordineret af den behandlende læge, medmindre det er nødvendigt af sikkerhedsmæssige hensyn.
- Den infusionsansvarlige person registrerer hver infusion af Myozyme[®] i en logbog eller tilsvarende, og deler regelmæssigt disse med den behandlende læge, som aftalt.
- Den behandlende læge og den infusionsansvarlige person har ansvaret for en hensigtsmæssig planlægning og overvågning af infusionerne efter aftale med patienten eller patientens omsorgsperson.
- I tilfælde af en bivirkning som f.eks. overfølsomhedsreaktioner, medicineringsfejl under hjemmeinfusionen, eller infusionsrelaterede reaktioner under eller efter infusionen, skal den infusionsansvarlige person følge de patientspecifikke nødforanstaltninger, som den behandlende læge har beskrevet i en akut nødplan. Dette kan omfatte midlertidigt stop eller afbrydelse af infusionen.

- I tilfælde af bivirkninger kontakter den infusionsansvarlige person straks den behandlende læge og/eller ringer 112 (akut nødopkald). Den infusionsansvarlige person registrerer bivirkningen i en logbog eller tilsvarende for videre rapportering til Lægemiddelstyrelsen. Se afsnit 4.3 "Indberetning af bivirkninger".

4 INFORMATION TIL PERSONER SOM ADMINISTRERER MYOZYME®

4.1 ADMINISTRATION AF MYOZYME®

Brugsvejledning for rekonstituering, fortynding og indgivelse findes i produktresuméet (SmPC) for Myozyme®. I dette afsnit gives en detaljeret beskrivelse.

4.1.1 Ordination

Dosis af Myozyme®, det påkrævede rekonstituerede volumen, infusionsvolumen, infusionshastigheden, præmedicin, akut-medicin, samt eventuelle ændringer bestemmes af den behandlende læge. Enhver ændring af ordinationen (dosis eller infusionshastighed) skal registreres.

Da Myozyme® ordineres i en dosis der afhænger af legemsvægten, er det vigtigt at overvåge patientens vægt regelmæssigt for at sikre korrekt dosering af lægemidlet. Den behandlende læge bestemmer, hvordan der skal fortsættes i tilfælde af ændringer i legemsvægt. For at reducere risikoen for medicineringsfejl i forbindelse med hjemmeinfusion er korrekt bestemmelse af infusionsvolumen af stor betydning, og skal fastsættes af den behandlende læge.

4.1.2 Apotek og infusionsudstyr

Behandling og alt nødvendigt infusionsudstyr vil blive stillet til rådighed i henhold til lokale aftaler og retningslinjer.

4.1.3 Udstyr

Lægemiddel og følgende udstyr vil i overensstemmelse med ordinationen fra den behandlende læge, blive stillet til rådighed for den infusionsansvarlige person.

- Hætteglas med Myozyme®, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (50 mg pr. hætteglas); skal opbevares i et rent køleskab

ved en temperatur på mellem +2 °C og +8 °C (vurder det nødvendige antal hætteglas baseret på patientens legemsvægt).

- Sterilt vand til injektionsvæsker til rekonstituering af Myozyme® (10,3 ml pr. hætteglas)
- 0,9 % NaCl-opløsning til intravenøs administration
- 0,9 % NaCl-opløsning til gennemskylning af infusionslange
- Klorhexidin 0,5 % i 70 % alkohol (antiseptisk opløsning)
- Passende antal 10 ml, 20 ml og 50 ml injektionssprøjter afhængig af dosis af Myozyme®
- Sterile kanyler (anbefalet størrelse 21 G, 1½" - må ikke overstige størrelse 20 G). Beregn 2 kanyler pr. 4 hætteglas.
- In-line 0,2 µm filter med lav proteinbinding
- Udstyr for anlæggelse af perifert venekateter eller centralt venekateter i overensstemmelse med lokale retningslinjer
- Udstyr til i.v.-infusion i overensstemmelse med lokale retningslinjer og udstyr, der er nødvendigt for at kunne efterleve hygiejniske og aseptiske forhold, samt regler for bortskaffelse i overensstemmelse med lokale retningslinjer.
- Præmedicin før infusion (hvis relevant)
- Akut-medicin

4.1.4 Forberedelse

BEMÆRK: Brugsvejledningen (fortynding og administration) findes i produktresuméet (SmPC) for Myozyme®. I dette afsnit gives en detaljeret beskrivelse.

Før klargøring af Myozyme® skal den infusionsansvarlige person kontrollere patientens medicinske status herunder vitale tegn og tegn på feber eller infektion. Patienter med en akut underliggende sygdom herunder en luftvejsinfektion, der kan give åndedrætsbesvær på tidspunktet for infusionen med Myozyme®, synes at have en øget risiko for infusionsrelaterede reaktioner. I sådanne tilfælde må infusionen ikke

udføres, og behandlingen bør først genoptages, når patienten er kommet sig fuldstændigt efter den behandlende læges skøn.

Det anbefales også at lægge det perifere venekateter eller klargøre patientens centrale venekateter (ifølge lokale retningslinjer) før rekonstituering, således at Myozyme[®] kan indgives straks efter det er klargjort.

- Den infusionsansvarlige person skal sikre sig, at hætteglassene opnår stuetemperatur inden infusionsvæsken klargøres, hvilket kan gøres mens infusionslange og udstyr gøres klar. Hætteglassene skal tages ud af køleskabet og sættes til side i ca. 30 minutter, så de kan opnå stuetemperatur.
- Kontrollér det korrekte antal hætteglas.
- Kontrollér hætteglassene for misfarvning, fremmede partikler og udløbsdato. Anvend ikke hætteglas efter udløbsdatoen.

4.1.5 Rekonstituering

Bemærk, at der skal anvendes aseptisk teknik under rekonstituering!

- Fjern vippehætten fra Myozyme[®] hætteglasset.
- Desinficer gummiproppen på Myozyme[®] hætteglasset med klorhexidin, og lad det lufttørre.
- Åbn beholderen med sterilt vand til injektionsvæsker.
- Træk den nødvendige mængde (ml) sterilt vand op i injektionssprøjten.
 - Hvert hætteglas skal rekonstitueres ved langsomt at tilsætte 10,3 ml sterilt vand til injektionsvæsker i hvert hætteglas. Hvert hætteglas giver 50 mg/10 ml (5 mg/ml).
- Kanylen stikkes lodret igennem gummimembranen med den spidse ende først, og holdes skråt tæt op ad hætteglassets inderside.

- Undgå at det sterile vand til injektionsvæsker rammer det lyofiliserede pulver med for stor kraft for at minimere skumdannelse. Tilsæt i stedet sterilt vand til injektionsvæsker langsomt og drypvist ned langs indersiden af hætteglasset og ikke direkte ned på det lyofiliserede pulver.
- Vip og rul hvert hætteglas forsigtigt for at opløse det lyofiliserede pulver. Det bør ikke vendes på hovedet, svinges eller rystes.
- Der kan opstå små bobler efter opblandingen. Lad opløsningen stå i 10-20 minutter, så eventuelle bobler kan forsvinde, og pulveret bliver rekonstitueret ordentligt.
- Gentag processen for alle Myozyme[®]-hætteglassene.
- Umiddelbart efter rekonstituering skal hætteglassene inspiceres visuelt for partikler og misfarvning. Det rekonstituerede koncentrat skal fremstå som en klar, farveløs til svagt gul opløsning, der kan indeholde partikler i form af tynde hvide tråde eller gennemsigtige fibre. Hvis der konstateres andre partikler end dem, som er beskrevet ovenfor eller hvis opløsningen er misfarvet, må det rekonstituerede lægemiddel ikke anvendes. Pulveret skal være helt opløst, før opløsningen kan anvendes.
- Det anbefales at fortynde Myozyme[®] straks efter rekonstituering.

4.1.6 Fortynding

Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes i 0,9 % NaCl-opløsning til en endelig koncentration på 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Se [Tabel 1](#) for det anbefalede totale infusionsvolumen baseret på patientens vægt.

- Desinficer hættens/åbningen af en pose med 0,9% NaCl-opløsning med klorhexidin, og lad den lufttørre.
- Stik nålen ind i hættens på infusionsposen, og udtag et volumen på 0,9 % NaCl-opløsning, der svarer til mængden af den rekonstituerede Myozyme[®]-opløsning, der skal tilsættes. Dette svarer til 1 ml for 5 mg af den ordinerede Myozyme[®].
 - *Hvis den ordinerede dosis f.eks. er 1200 mg til en patient på 60 kg, er den mængde Myozyme[®], der skal fortyndes,*

1200 mg/5 mg/ml = 240 ml. Derfor skal der udtages 240 ml fra infusionsposen med 0,9 % NaCl-opløsning.

- Eventuel luft kan fjernes fra infusionsposen, hvis det skønnes nødvendigt.
- Udtag langsomt 10 ml (svarende til 50 mg) fra hvert hætteglas med rekonstitueret Myozyme[®]-opløsning i en sprøjte.
- Den rekonstituerede opløsning tilsættes langsomt direkte i 0,9 % NaCl-opløsningen. Skumdannelse og omrytning af infusionsposen bør undgås. Undgå at der kommer luft i infusionsposen.
 - *I eksemplet beskrevet ovenfor tilsættes 240 ml rekonstitueret Myozyme[®] til infusionsposen.*
- Infusionsposen vendes eller masseres forsigtigt, så opløsningen i infusionsposen blandes. Den må ikke rystes.
- Beskyt infusionsposen mod varme og rystelser, og indgiv den straks efter fortynding.
- Efter fortynding anbefales øjeblikkelig anvendelse. Der er dog påvist kemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved 2 til 8 °C, opbevaret beskyttet mod lys.

4.1.7 Indgivelse

- Efter fortynding af Myozyme[®] tilsluttes slangen til infusionsposen, og eventuel luft fjernes.
- Tilslut et in-line 0,2 µm filter med lav proteinbinding til infusionsposen. Med dette trin undgås indgivelse af fremmedpartikler uforsætlig tilsat under forberedelsen af i.v. dosis.

- Klargør infusionsslangen med det fortyndede Myozyme[®] ved hjælp af tyngdekraften og forbind infusionsslangen med patientens venekateter.
- Patientens puls, blodtryk, vejrtrækning og legemstemperatur skal kontrolleres inden infusionen påbegyndes.
- Den initiale infusionshastighed bør ikke være højere end 1 mg/kg legemsvægt/time for at minimere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner. Hvis infusionen tåles godt, øges infusionshastigheden trinvist (med 2 mg/kg legemsvægt/time) hvert 30. minut indtil en maksimal hastighed på 7 mg/kg legemsvægt/time (se [Tabel 1](#) for yderligere oplysninger).
- Efter infusionen skylles infusionsslangen igennem med 0,9 % NaCl-opløsning med samme hastighed for at fjerne eventuel resterende Myozyme[®] fra slangen.
- Infusionsslangen kobles fra patientens veneadgang, og venekanylen fjernes. Bortskaf alt materiale i henhold til lokale bestemmelser.
- Myozyme[®] må ikke indgives med andre lægemidler i samme infusionsslange. Doseringen af Myozyme[®], infusionshastigheden samt eventuelle ændringer bestemmes af den ordinerende læge. Behandlingen må ikke ændres i hjemmet, medmindre den behandlende læge beslutter, at det er påkrævet. Infusionen og eventuelle observationer skal registreres i en logbog eller tilsvarende.

Tabel 1: Infusionsvolumen og trinvis forøgelse af infusionshastigheden.

PATIENTENS KROPPEVÆGT (kg)	TOTAL INFUSION VOLUMEN (ml)	TRIN 1	TRIN 2	TRIN 3	TRIN 4
		1 mg/kg/time	3 mg/kg/time	5 mg/kg/time	7 mg/kg/time
1,25 - 10	50	3 ml/time	8 ml/time	13 ml/time	18 ml/time
10,1 - 20	100	5 ml/time	15 ml/time	25 ml/time	35 ml/time
20,1 - 30	150	8 ml/time	23 ml/time	38 ml/time	53 ml/time
30,1 - 35	200	10 ml/time	30 ml/time	50 ml/time	70 ml/time
35,1 - 50	250	13 ml/time	38 ml/time	63 ml/time	88 ml/time
50,1 - 60	300	15 ml/time	45 ml/time	75 ml/time	105 ml/time
60,1 - 100	500	25 ml/time	75 ml/time	125 ml/time	175 ml/time
100,1 - 120	600	30 ml/time	90 ml/time	150 ml/time	210 ml/time

Bemærk patienter med nedsat hjerte- og/eller respirationsfunktion har risiko for en infusionsrelateret volumenoverbelastning, som kan føre til en alvorlig forværring af hjerte- og/eller respirationssygdomme førende til kardio-respiratorisk svigt. Den trinvise stigning i infusionshastigheden foretages hvert 30. minut og bør kun overvejes, hvis der ikke er infusionsrelaterede reaktioner.

4.2 GENKENDELSE OG HÅNDTERING AF BIVIRKNINGER

4.2.1 Genkendelse af bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger er infusionsrelaterede reaktioner, uanset om Myozyme® indgives på hospitalet eller på en klinik for ambulante behandling.

En infusionsrelateret reaktion defineres som enhver bivirkning, der forekommer under infusionen eller i timerne efter infusionen og hvor kausal sammenhæng med indgivelsen af præparatet (Myozyme®) vurderes som mulig. Relaterede bivirkninger der forekommer, efter

infusionsperioden er afsluttet, kan efter indberetterens skøn betragtes som infusionsrelaterede reaktioner.

Infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme når som helst under og/eller inden for få timer efter infusionen, og er mere sandsynlige ved højere infusionshastighed.

Der er ligeledes rapporteret overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaksi, hos patienter der behandles med Myozyme®.

[Tabel 2](#) viser de observerede tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner/overfølsomhed/anafylaktiske reaktioner. Se punkt 4 i produktresuméet (SmPC) for fuldstændig information om sikkerheden af Myozyme®.

Tabel 2: Observerede tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner/overfølsomhed/anafylaktiske reaktioner

Systemorganklasse	Tegn/symptom*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Smerter i leddene Muskelpasmer Muskelsmerter/ømhed
Luftveje, thorax og mediastinum	Apnø Bronkospasme Hoste Dyspnø Hypoksi Faryngalt ødem Reduceret iltmætning Åndedrætsstop Åndedrætsbesvær Stridor Takypnø Halsirritation Kvælningssornemmelse

Systemorganklasse	Tegn/symptom*
	Hiven efter vejret
Kardiovaskulær	Bradykardi Hjertestop Cyanose Rødmen og varmefornemmelse i ansigtet Hypertension Hypotension Blegthed Palpitationer Takykardi Vasokonstriktion
Hud og subkutane væv	Blærer Erytem Hyperhidrose Livedo reticularis (Sneddons syndrom) Kløe Udslæt Forbigående misfarvning af huden Nældefeber
Nervesystemet	Uro Svimmelhed Hovedpine Smerter Paræstesi Rastløshed Somnolens Tremor
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter Diarré Dyspepsi Dysfagi Kvalme Opkastningsfornemmelser Opkastning

Systemorganklasse	Tegn/symptom*
Øjne	Konjunktivitis Forøget tåreflod Periorbitalt ødem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Angioødem Asteni Ubehag i brystet Brystsmerte Kulderystelser Ansigtødem Træthed Varmefølelse Reaktioner på infusionsstedet (herunder smerter, hævelse, induration, ekstravasation, erytem, urticaria og pruritus) Irritabilitet Utilpashed Perifert ødem Perifer kuldefølelse Pyreksi
* Tegn og symptomer er i alfabetisk orden og ikke efter hyppighed.	

- Der kan gives antihistamin, antipyretika og/eller kortikosteroid for at forebygge eller reducere infusionsrelaterede reaktioner. Der kan imidlertid stadig opstå infusionsrelaterede reaktioner, efter patienten har fået præmedicinering.
- Patienter med en akut underliggende sygdom på tidspunktet for infusion af Myozyme[®] synes at have øget risiko for infusionsrelaterede reaktioner. Patienter med fremskreden Pompes sygdom kan have kompromitteret hjerte- og respirationsfunktion, hvilket kan prædisponere dem til en forhøjet risiko for alvorlige komplikationer forårsaget af infusionsrelaterede reaktioner.
- Patienter med nedsat hjerte- og/eller respirationsfunktion har risiko for infusionsrelateret volumenoverbelastning, hvilket kan føre til en

alvorlig forværring af hjerte- og/eller respirationstilstanden og til kardio-respiratorisk svigt.

- Patienterne skal overvåges efter infusionen i et tidsrum, der er defineret af den ordinerende læge.

4.2.2 Klinisk behandling af bivirkninger

Størstedelen af de rapporterede infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhedsreaktioner var milde eller moderate, og blev behandlet ifølge medicinsk standardpraksis. (se produktresuméet for Myozyme® for flere oplysninger).

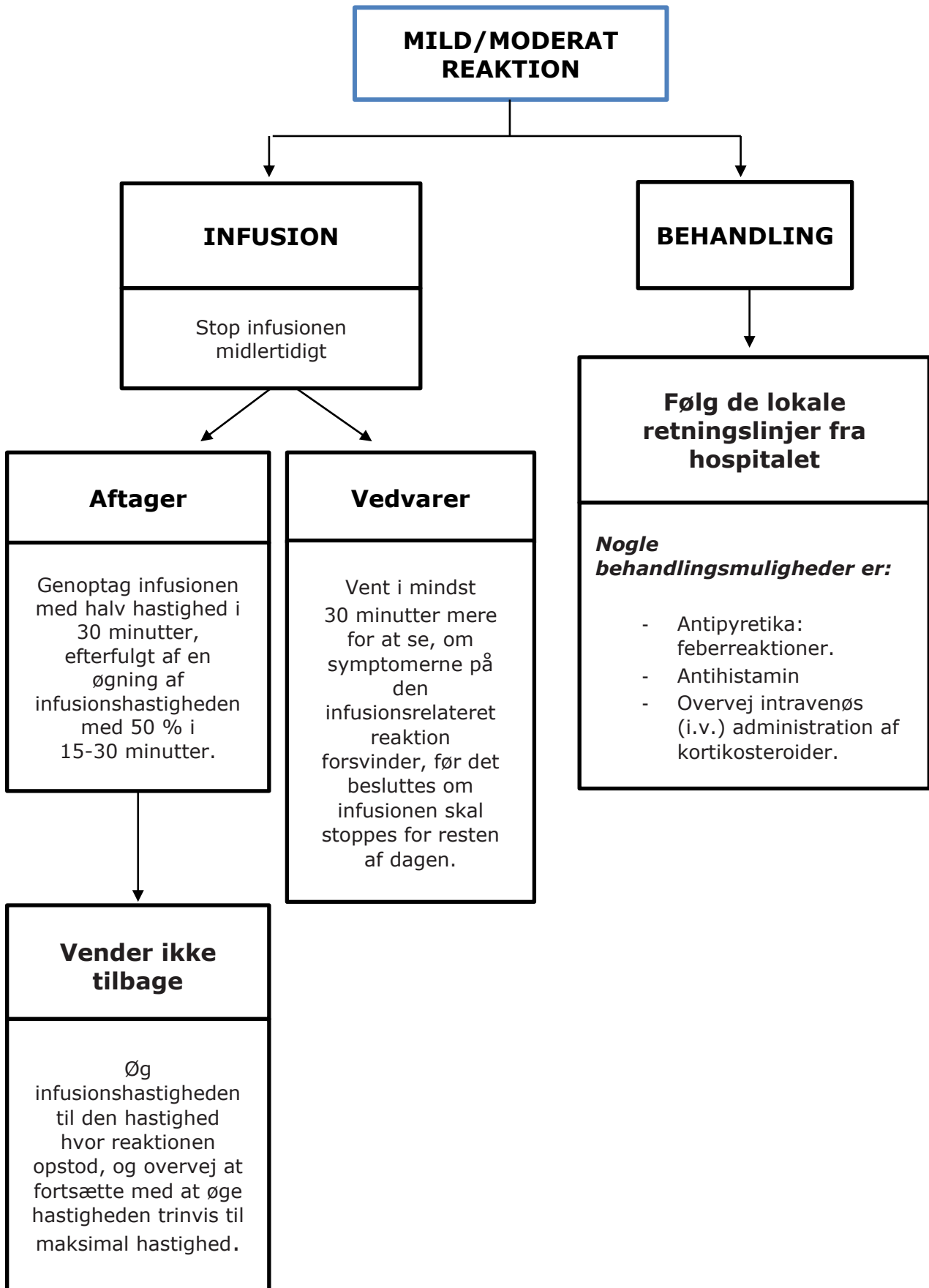
Passende foranstaltninger til akut behandling og overvågning som bestemt af den ordinerende læge, skal være tilgængelig i henhold til patientens individuelle nødplan.

Hvis patienten oplever infusionsrelaterede reaktioner under hjemmeinfusionen herunder overfølsomhedsreaktioner og anafylaktiske reaktioner, skal infusionen straks afbrydes men ikke fjernes og passende medicinsk behandling påbegyndes om nødvendigt.

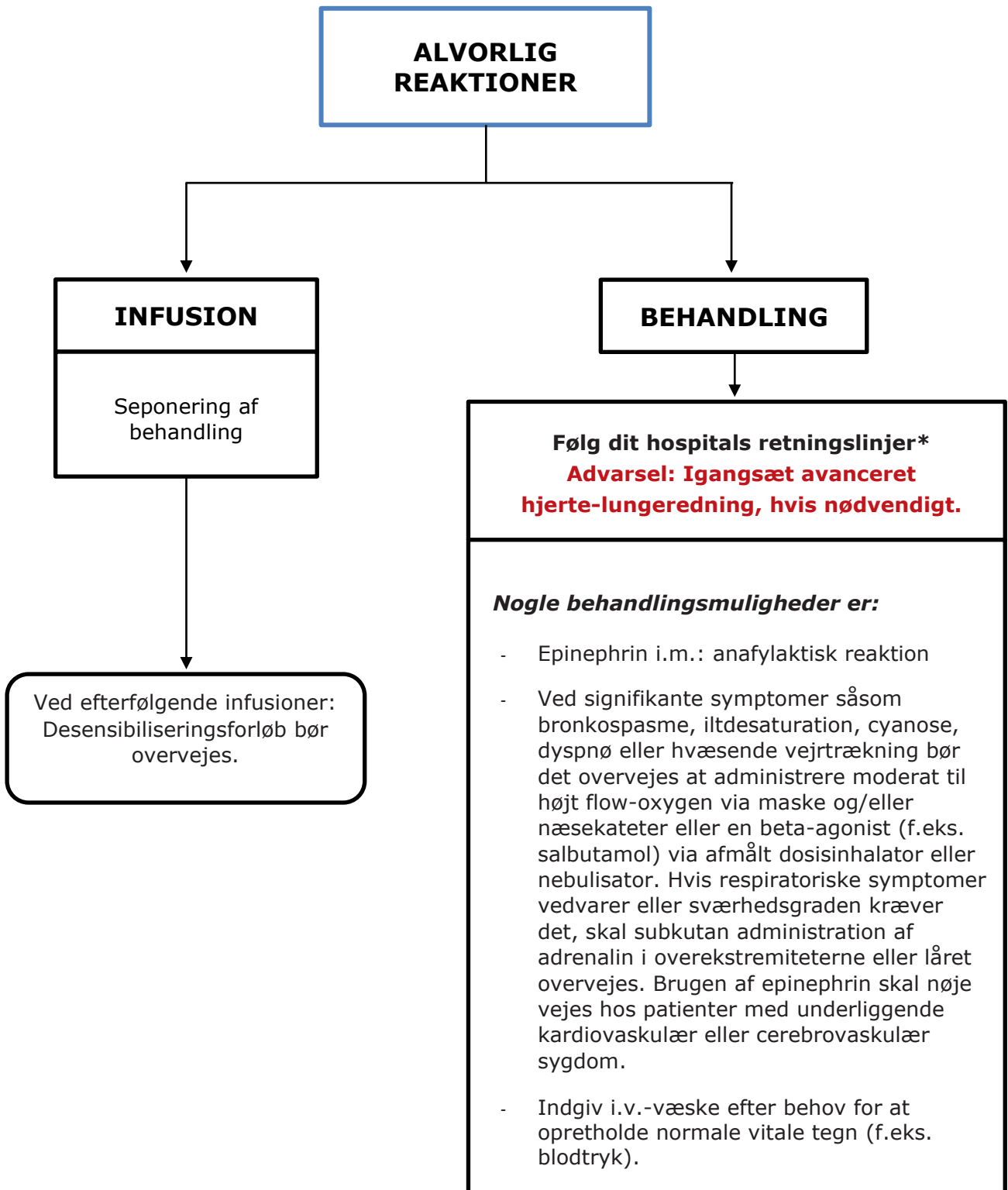
Se eksemplerne i figur 1 og 2 på klinisk behandling af milde, moderate eller alvorlige bivirkninger.

De efterfølgende infusioner vil muligvis skulle finde sted på hospitalet eller en klinik for ambulant behandling, indtil disse bivirkninger ikke længere opstår. Dosis og infusionshastighed må ikke ændres uden at konsultere den behandlende læge.

Figur 1: Klinisk behandling af milde til moderate reaktioner.



Figur 2: Klinisk håndtering af alvorlige reaktioner, f.eks. overfølsomheds/anafylaktiske reaktioner



*Kontraindikationer skal altid afvejes mod fordelene eller behovet for epinephrin som en livreddende foranstaltning i tilfælde af livstruende anafylaktiske reaktioner.

4.3 INDBERETNING AF BIVIRKNINGER

En bivirkning defineres som enhver fysisk, psykologisk eller adfærdsmæssig hændelse hos en patient, der får indgivet et lægemiddel, men som ikke nødvendigvis har en årsagssammenhæng med den igangværende behandling.

Hændelser kan være alvorlige eller ikke alvorlige, og graden af alvorlighed vurderes af indberetteren.

En alvorlig bivirkning defineres ved at have mindst et af følgende udfald eller karakteristika:

- Resulterer i dødsfald.
- Er livstruende (enhver hændelse, hvor patienten var i fare for at dø, da hændelsen indtraf; gælder ikke en hændelse, som hypotetisk kunne have forårsaget død, hvis den havde været mere alvorlig).
- Medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af en eksisterende hospitalsindlæggelse.
- Resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet/uarbejdsdygtighed (enhver hændelse, der resulterer i en væsentlig reduktion af patientens evne til at udføre normale livsfunktioner).
- En medfødt anomali/fødselsdefekt.
- En betydelig medicinsk hændelse (enhver hændelse, der efter medicinsk vurdering vil kunne skade patienten og kræve medicinsk eller kirurgisk indgreb for at forhindre et af ovenstående udfald).

Alle alvorlige bivirkninger og hændelse bør indberettes til

Lægemiddelstyrelsen via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

Hvis patienten opdager, at der er sket en fejl i klargøringen og/eller indgivelsen af lægemidlet, skal patienten eller den infusionsansvarlige person informere den behandlende læge, som beslutter, hvad der skal gøres. Den behandlende læge skal indberette enhver medicineringsfejl til Sanofi.

5 YDERLIGERE INFORMATION

Se Produktresuméet (SmPC) for en fuldstændig angivelse af indikation og yderligere oplysninger om godkendt brug af Myozyme[®]. Produktresuméet (SmPC) og andre detaljerede oplysninger om Myozyme[®] findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside

<http://www.ema.europa.eu>.

Myozyme® (alglucosidase alfa)

Hjemmeinfusion

Vejledning til patienter og omsorgspersoner ved behandling af Pompes sygdom med hjemmeinfusion af Myozyme®

VERSION nr. 1.0, 14. februar 2024

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 28. juni 2024
VV-PV-0545825 v 2.0

Vejledningen til patienter/omsorgspersoner indeholder følgende:

- Information om risikoen for infusionsrelaterede reaktioner, specielt overfølsomhedsreaktioner og anafylaktiske reaktioner inklusive tegn og symptomer, samt anbefalede handlinger, når symptomer opstår.
- Bilag - Infusionsdagbog for patient/omsorgsperson til registrering af infusioner.



Om dette dokument

Læs alle oplysninger omhyggeligt.

Gem denne vejledning et nemt tilgængeligt sted. Du kan få brug for at læse den igen.

- Spørg den behandlende læge eller den infusionsansvarlige person, hvis du har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til dig, eller den du har omsorg for. Giv det ikke videre til andre, da det kan være skadeligt for dem, selvom de har de samme symptomer som patienten.
- Hvis du oplever bivirkninger, skal du og/eller din omsorgsperson informere den behandlende læge eller den infusionsansvarlige person, som hjælper med infusionen.

Indhold

1. **Pompes sygdom og behandling**
2. **Hjemmeinfusion**
3. **Håndtering af bivirkninger**
4. **Brug af ”Infusionsdagbogen”**

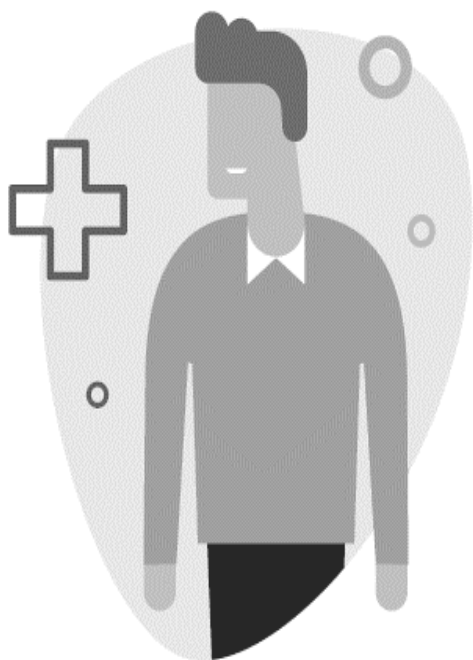
FORKORTELSER

GAA:	Sur alfa-glucosidase
Sundhedspersonale:	Sundhedspersoner (læge, sygeplejerske og tilsvarende)
IAR:	Infusionsrelaterede reaktioner

De processer, der beskrives i dette dokument, skal tjene som overordnede retningslinjer, men lokale medicinske retningslinjer samt nationale regler og forskrifter skal følges.

1. Pompes sygdom og behandling

Sammen med den behandlende læge har du besluttet at starte hjemmeinfusionsbehandling med Myozyme. Formålet med dette dokument er at give dig vejledning i, hvordan du får Myozyme hjemme. De processer der beskrives i dette dokument, skal tjene som overordnede retningslinjer, men lokal medicinsk praksis samt nationale regler og forskrifter skal følges. Den behandlende læge vil give dig de oplysninger, som er relevante i din situation.



Pompes sygdom er en sjælden sygdom, hvor de første symptomer kan vise sig i alle aldre fra fødsel til sen voksenalder. Muskelsvækkelse er et almindeligt symptom, som ses i alle aldre, og medfører både begrænset bevægelighed og vejrtrækningsbesvær.

Patienter med Pompes sygdom har et lavt niveau af eller mangler et enzym kaldet "sur alfa-glucosidase" (GAA). Dette enzym er ansvarlig for nedbrydning af "glykogen", som er en sukkerholdig forbindelse, der består af flere "glukose" enheder. Ved lavt enzymniveau sker en unormal stor aflejring af glykogen i forskellige organer, primært i muskler, hvilket beskadiger vævet og hæmmer funktionen.

Myozyme indeholder et kunstigt fremstillet enzym, der kaldes alglucosidase alfa, og er beregnet til at erstatte det naturlige enzym GAA, som enten mangler eller ikke er tilstrækkeligt aktivt hos patienter med Pompes sygdom. Myozyme anvendes til langvarig behandling af patienter med en bekræftet diagnose på Pompes sygdom.

Se indlægssedlen for Myozyme for yderligere oplysninger.

2. Hjemmeinfusion

Nogle personer med Pompes sygdom, som behandles med Myozyme, modtager deres infusioner hjemme. **Beslutningen om at få hjemmebehandling skal træffes af den behandlende læge og dig/din omsorgsperson, efter at de første infusioner er udført på hospitalet for at sikre, at du ikke har problemer ved indgivelse af infusionerne.**



Hjemmeinfusion af Myozyme giver dig/patienten mulighed for at få behandling i eget hjem, hvilket er mere bekvemt og gør planlægningen af infusionen mere fleksibel. Det medfører også, at patienterne ikke skal bruge tid på transport til og fra hospitalet hver anden uge. Patienter der får behandling i hjemmet, kan nemmere følge deres normale undervisningsforløb og/eller arrangere sociale og faglige aktiviteter. Med hjemmeinfusion kan behandlingen også nemmere foregå omkring familie og venner.

Hjemmeinfusion er den behandlende læges ansvar.

Lægen har givet dig denne vejledning til patienter/omsorgspersoner, fordi lægen mener, at du eller patienten, som du har omsorg for, er egnet til at få Myozyme indgivet hjemme og, at du også foretrækker denne mulighed. **Det er den behandlende læges ansvar at sikre, at lægemidlet indgives til patienten på sikker vis.** Dette skal kontrolleres og dokumenteres af den behandlende læge. Patienten og dennes familie bør give samtykke til at skifte til hjemmeinfusion, og patientens hjem skal være egnet til at udføre infusionerne.

En person, med den rette træning, vil udføre infusionen i dit hjem.

3. Håndtering af bivirkninger

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

Bivirkninger er hovedsagelig observeret, mens patienterne fik infusion af Myozyme eller kort tid efter (infusionsrelaterede reaktioner).

Nogle af disse infusionsrelaterede reaktioner var alvorlige eller livstruende. Livstruende reaktioner, herunder meget alvorlige generaliserede allergiske reaktioner og anafylaktisk shock, er blevet rapporteret hos nogle patienter.

Symptomer på sådanne reaktioner omfatter lavt blodtryk, meget hurtig puls, vejrtrækningsbesvær, opkastning, hævelse af ansigt, læber eller tunge, nældefeber eller udslæt.

Nogle patienter har oplevet infusionsrelaterede bivirkninger i form af influenza-lignende symptomer, som varede i nogle få dage efter afslutningen af infusionen.

Vær opmærksom på, at nogle patienter har oplevet bivirkninger flere timer efter afsluttet infusion.



Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever bivirkninger.

Du kan indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

Lægen vil beslutte, hvordan du skal fortsætte behandlingen, eller om du skal have et eller flere lægemidler før behandlingen for at forebygge nogle af disse bivirkninger (f.eks. antihistaminer, kortikosteroider og/eller antipyretika). I nogle tilfælde kan lægen beslutte at fortsætte behandlingen på hospitalet, indtil din

sikkerhed er genskabt, eller at du skal vende tilbage og permanent få infusionerne på hospitalet.

Det er muligt, at den behandlende læge har besluttet at give dig et eller flere andre lægemidler for at forebygge milde og moderate bivirkninger.

Hvis du får en alvorlig bivirkning under infusionen, vil den infusionsansvarlige person, som hjælper dig med din infusion, stoppe infusionen og følge den vejledning, som den behandlende læge har givet dig.



I tilfælde af en mild eller moderat bivirkning vil den infusionsansvarlige person, som hjælper dig med infusionen, midlertidig stoppe infusionen og genstarte med en lavere infusionshastighed afhængig af, om symptomerne er vedvarende eller ej. Den infusionsansvarlige person, som hjælper dig med infusionen, kan overveje at give dig andre lægemidler. Hvis symptomerne ikke forsvinder, kan lægen beslutte helt at stoppe infusionen den pågældende dag.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) omfatter nældefeber, udslæt, hurtigere hjerterytme, ansigtsrødmen, feber eller forhøjet kropstemperatur, hoste, hurtigere vejrtrækning, opkastning og lavt iltindhold i blodet.

Den fuldstændige liste over bivirkninger, der er indberettet for Myozyme, kan ses i indlægssedlen.

Hvis du føler dig utilpas på grund af lægemidlet under hjemmeinfusionen, vil behandlingen straks blive stoppet af den infusionsansvarlige person. Afhængig af bivirkningens sværhedsgrad, kan den behandlende læge eller dennes stedfortræder kontaktes og/eller der kan ringes 112 (nødopkald). Efterfølgende infusioner skal muligvis finde sted i kliniske omgivelser.

Kontakt også den behandlende læge og/eller ring evt. 112, hvis en infusionsrelateret reaktion (IAR) forekommer kort efter, at infusionen er afsluttet. Enhver infusionsrelateret reaktion (IAR) skal registreres i "Patientdagbogen", som findes sidst i denne vejledning.

4. Brug af ”Infusionsdagbogen”

Som **bilag** til denne patientvejledning findes
”Infusionsdagbogen”.

Infusionsdagbogen er et sted, hvor du kan registrere alle dine infusioner og eventuelle bivirkninger under eller efter infusionen.

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever en bivirkning.

Du kan indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

Bilag:

Infusionsdagbogen

Infusionsdagbogen

Infusionsdagbog til registrering af infusionerne med Myozyme [®]	
Generel information, der skal udfyldes af den behandlende læge.	
Telefonnummer til nødopkald:	
Patient:	Navn:
	Adresse:
	Telefonnummer:
	Postnummer/by:
Omsorgsperson:	Navn:
	Adresse:
	Telefonnummer:
	Postnummer/by:
Den infusionsansvarlig person, som indgiver Myozyme	Navn:
	Hospital/institution
	Telefonnummer:
	Postnummer/by:
Behandlende læge, som ordinerer Myozyme)	Navn:
	Hospital/institution
	Telefonnummer:
	Postnummer/by:
	Telefonnummer til nødopkald:

Infusionsdagbogen

Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	

Infusionsdagbogen

Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	

Infusionsdagbogen

Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	

Infusionsdagbogen

Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion:	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	

Infusionsdagbogen

Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	

Infusionsdagbogen

Dato for infusion (dd-mm-åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	

Infusionsdagbogen

Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	

Infusionsdagbogen

Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	
Dato for infusion (dd.mm.åååå):	
Navn på den infusionsansvarlige person, som indgiver infusionen	
Enhver infusionsrelateret reaktion?	
Under infusionen?	__Ja __Nej
Efter infusionen?	__Ja __Nej
Kommentarer:	

SAFETY INFORMATION PACKET

Myozyme[®] (Alglucosidase alfa)

**Guidance for health care professionals on risks associated
with Myozyme[®] administration, clinical risk management and
immunological testing**

***You are encouraged to report any adverse events via the national
reporting system and all patients are encouraged to enroll in the
Pompe Patient Registry***

Date: 19 January 2024

CONTENTS

TABLE OF CONTENTS

ABBREVIATIONS	4
SUMMARY	5
KEY CONTACTS	7
1. DESCRIPTION OF RISKS ASSOCIATED WITH MYOZYME	8
1.1. INFUSION-ASSOCIATED REACTIONS INCLUDING HYPERSENSITIVITY AND ANAPHYLACTIC REACTIONS WITH OR WITHOUT DEVELOPMENT OF IGG AND IGE ANTIBODIES	8
1.2 IMMUNE MEDIATED REACTIONS	11
1.3 IMMUNOGENICITY LEADING TO LOSS OF RESPONSE (HIGH SUSTAINED IGG ANTIBODY TITERS AND/OR NEUTRALIZING ANTIBODIES).....	12
1.3.1 Anti-rhGAA IgG antibodies including neutralizing antibodies	12
1.3.2 Immunomodulation in patients with IOPD: benefits and risks	14
2. CLINICAL MANAGEMENT OF IDENTIFIED RISKS^(2,16-22)	15
2.1 PRE-INFUSION STAGE	15
2.2 MYOZYME INFUSION STAGE	15
2.2.1 Recommended infusion rate	15
2.2.2 Mild or moderate reactions* ^(2,16,17)	16
2.2.3 Severe reactions*: hypersensitivity/anaphylactic reactions including anaphylactic shock and IgE-mediated hypersensitivity reaction ^(17,18,22)	18
2.3 POST-INFUSION OBSERVATION	20
3. IMMUNOLOGY TESTING	21
3.1 DESCRIPTION	21
3.1.1 Immunosurveillance program: IgG antibody testing including neutralizing antibodies	21
3.1.2 Immunology testing for moderate/severe infusion associated reactions: IgG, IgE, complement activation and serum tryptase testing	22
3.1.3 Skin testing ^(19,20)	22
3.2 PROCEDURE FOR TESTING	24
4. REPORTING ADVERSE EVENTS	25
5. PREGNANCY & BREASTFEEDING	25
6. POMPE REGISTRY	25
7. REFERENCES	26

8. APPENDICES	28
APPENDIX 1. PREPARATION OF MYOZYME	28
APPENDIX 2. ADMINISTRATION OF MYOZYME	28
APPENDIX 3. STORAGE OF MYOZYME	30

Abbreviations

AE	Adverse event
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
CIC	Circulating-immune complex
CK	Creatine kinase
CRIM	Cross Reactive Immunologic Material
ERT	Enzyme Replacement Therapy
GAA	Acid α -glucosidase
HCP	Health care professional
IAR	Infusion-associated reaction
IOPD	Infantile Onset Pompe Disease
IV	Intravenous
LOPD	Late Onset Pompe Disease
PSPV	Patient Safety and Pharmacovigilance
rhGAA	Recombinant human acid alfa-glucosidase
SIP	Safety Information Packet
SmPC	Summary of Product Characteristics

Summary

Aim of the Safety Information Packet

The Myozyme (alglucosidase alfa) Safety Information Packet (SIP) is a supplementary educational material provided to physicians involved in managing patients with Pompe disease treated with Myozyme. Treating physicians may make this material available to other health care professionals (HCPs) involved in the management of the disease as required (pharmacists, non-specialist physicians, allergists, nurses). The main purpose of the SIP is to:

- Educate and minimize, when possible, the known risks associated with Myozyme treatment
- Guide HCPs on the clinical management of these risks
- Guide HCPs to carry out immunological testing which will help to further characterize the potential mechanism of infusion-associated reactions (IARs) and hypersensitivity reactions

The SIP also provides information on Sanofi's Rare Disease Specialty Testing Program (RDSTP), for immunological testing, free of charge.

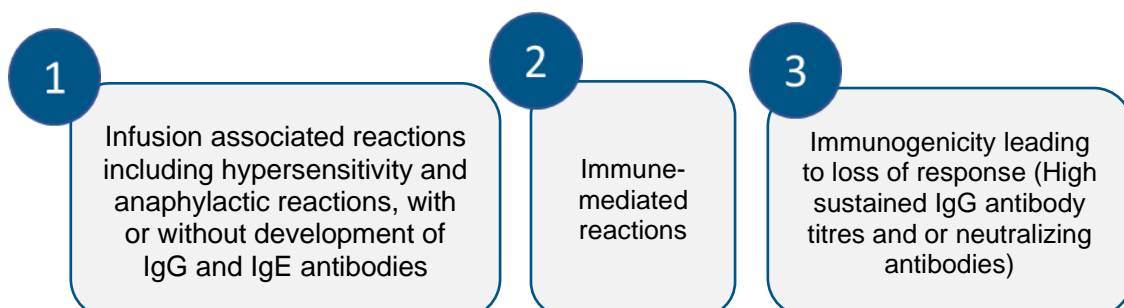
Myozyme and Pompe disease

Pompe disease is a lysosomal storage disorder caused by a deficiency of acid α -glucosidase (GAA), an enzyme that degrades lysosomal glycogen to glucose. GAA deficiency leads to glycogen accumulation and the eventual rupture of lysosomes, resulting in cellular dysfunction in many body tissues, particularly muscle fibres.

Myozyme contains the active ingredient recombinant human acid α -glucosidase [rhGAA]. Myozyme is indicated for long-term enzyme replacement therapy (ERT) in patients with a confirmed diagnosis of Pompe disease (acid α -glucosidase deficiency). Myozyme is indicated in adults and paediatric patients of all ages. The recommended dose regimen of Myozyme is 20 mg/kg of body weight administered once every 2 weeks.

Description of the identified risks

The following Important identified risks associated with Myozyme administration have been identified (refer to section 1):



The SIP provides a full description of identified risks associated with Myozyme infusion and guidance on the clinical management of adverse reactions (refer to section 2).

Immunology testing & Recommendations

Sanofi has established a post-marketing immunosurveillance program for Myozyme, to determine the extent of antibody formation against Myozyme and its clinical impact, if any (refer to section 3). The below summary is fully detailed in sections 1 & 3.

- 1) Collect baseline serum sample prior to the first infusion.
- 2) Monitor patients for IgG antibody formation periodically and based on their clinical phenotype.
 - a) For Infantile Onset Pompe Disease (IOPD) patients, regular monitoring during first year of treatment (example: every 3 months) and subsequent monitoring dependent on clinical outcomes and antibody titer levels.
 - b) For Late Onset Pompe Disease (LOPD) patients, antibody development should be assessed within 6 months after treatment start and subsequent monitoring as clinically warranted based on safety and efficacy considerations.
- 3) Collect samples for testing of inhibition of enzyme uptake or activity if patients experience a decrease in clinical benefit despite continued treatment with Myozyme.
- 4) Collect samples for testing of IgG and IgE antibodies, complement activation and tryptase for patients who experience moderate to severe or recurrent IARs suggestive of hypersensitivity reactions.

The SIP provides information on Sanofi's Rare Disease Specialty Testing Program (RDSTP). This Program provides antidrug IgG antibody and adverse event related immunogenicity testing services. These services are free of charge (refer to section 3).

Please contact your local Sanofi contact or Sanofi EU Medical Services (EUMedicalServices@sanofi.com) for information how to access Sanofi's RDSTP or other test-related questions for Myozyme.

The processes presented in this document serve as overall guidance but are subject to local medical practice and national rules and regulations.

Key contacts

- **To report adverse event(s) and/or pregnancy occurring in association with the use of Myozyme:**

Please contact Patient Safety and Pharmacovigilance at Sanofi:

E-mail: cl-cpv-receipt@sanofi.com

- **For information how to access Sanofi's Rare Disease Specialty Testing services or other test-related questions for Myozyme:**

Please contact Medical Services Department, Sanofi:

E-mail: EUMedicalServices@sanofi.com

- **For medical information regarding Pompe Disease or Myozyme:**

Please contact your local Medical Information Department, details can be found on: www.sanofimedicalinformation.com

[Local contact to be added locally]

1. Description of risks associated with Myozyme

Identified safety risks of Myozyme (alglucosidase alfa) treatment include:

- Infusion associated reactions (IARs) including hypersensitivity and anaphylactic reactions, with or without development of IgG and IgE antibodies,
- Immune-mediated reactions,
- Immunogenicity leading to loss of response (High sustained IgG antibody titers and or neutralizing antibodies).

1.1. Infusion-associated reactions including hypersensitivity and anaphylactic reactions with or without development of IgG and IgE antibodies

An IAR is defined as any adverse event (AE) occurring during the infusion or during the hours following infusion and assessed as potentially causally related to the administration of the product (Myozyme). Related events occurring after the post-infusion period may be considered IARs at the discretion of the reporter. The exact mechanism for IARs is not fully understood but knowledge has improved over the years. Table 1 shows a list of potential mechanisms (1,2).

Table 1. Potential mechanisms of IARs, including hypersensitivity and anaphylactic reactions

- IgE mediated
- IgG mediated with complement activation
- Cytokine release with unclear mechanism
- Non-specific immunogenic mechanism which is not understood to date
- Direct stimulation of mast cells by drug with release of histamine
- Higher infusion rate, i.e. protein load in a shorter period

In clinical trials, the occurrence of IARs was approximately 50% in infantile-onset patients treated with Myozyme (over a period of 52 weeks) and 28% in late-onset patients (over a period of 18-months) (3,4,5,6). The occurrence of IARs is not unexpected given the clinical presentation of immunogenic responses to recombinant human proteins. While the majority of reactions were assessed as mild to moderate, some were severe. Some patients in clinical trials and in the commercial setting developed anaphylactic shock and/or cardiac arrest during Myozyme infusion that required life-support measures.

Reactions generally occurred shortly after initiation of the infusion. Patients presented with a constellation of signs and symptoms, primarily respiratory, cardiovascular, oedematous and/or cutaneous in nature (Table 2).

Table 2. Observed signs and symptoms of hypersensitivity/anaphylactic reactions

System organ class	Sign/Symptom*
Musculoskeletal	Arthralgia Muscle spasms Myalgia
Respiratory	Apnoea Bronchospasm Cough Dyspnoea Hypoxia Pharyngeal oedema Reduced/decreased oxygen saturation Respiratory arrest Respiratory distress Stridor Tachypnoea Throat irritation Throat tightness Wheezing
Cardiovascular	Bradycardia Cardiac arrest Cyanosis Flushing Hypertension Hypotension Paleness Palpitations Tachycardia Vasoconstriction
Cutaneous	Blister Erythema Hyperhidrosis Livedo reticularis Pruritus Rash Transient skin discoloration Urticaria
Nervous system	Agitation Dizziness Headache Pain Paraesthesia Restlessness Somnolence Tremor
Gastrointestinal	Abdominal pain

System organ class	Sign/Symptom*
	Diarrhoea Dyspepsia Dysphagia Nausea Retching Vomiting
Eye	Conjunctivitis Lacrimation increased Periorbital oedema
General disorders and administration site conditions	Angioedema Asthenia Chest discomfort/pain Chills Facial oedema Fatigue Feeling hot/cold Infusion site reactions (including pain, swelling, induration, extravasation, erythema, urticaria, and pruritus) Irritability Malaise Peripheral oedema Peripheral coldness Pyrexia
*Signs and symptoms are in alphabetical order and not in order of frequency.	

Additionally, recurrent reactions consisting of flu-like illness or a combination of events such as fever, chills, myalgia, arthralgia, pain, or fatigue occurring post-infusion and lasting usually for a few days, have been observed in some patients treated with Myozyme.

IARs and immunogenicity

In clinical trials, the majority of the Pompe disease patients (approximately 90%) developed IgG antibodies to Myozyme, generally within 3 months of initiation of treatment (3,4,5,6). Similar proportions of patients treated in the commercial setting have developed IgG antibodies to Myozyme. A trend toward decreasing IgG antibody titers over time was observed in the majority of patients.

A correlation was not observed between the onset of IARs and the time of IgG antibody formation. IARs can occur across all levels of antibody titers, however a trend was observed for more frequent IARs with higher titers of IgG antibody (3,4,7). A tendency was observed for IOPD patients treated with a higher dose (40 mg/kg) to develop higher titers of IgG antibodies. Infantile-onset patients who develop high antibody titers appear to be at higher risk for developing more frequent IARs (5). In

the LOPD study however, there was no apparent association between higher IgG titers and occurrence of IARs (3,4).

Patients who develop IgE antibodies to Myozyme appear to be at a higher risk for the occurrence of IARs and/or anaphylactic reactions when Myozyme is readministered. Therefore, these patients should be monitored more closely during administration of Myozyme. Some IgE positive patients were successfully rechallenged with Myozyme using a slower infusion rate at lower initial doses (or desensitization procedures) and have continued to receive Myozyme under close clinical supervision (8,9). Patients with moderate to severe and recurrent IARs should be evaluated for Myozyme specific IgG and IgE antibodies, as well as skin testing, a more sensitive measure to detect IgE antibodies, which is recommended for patients who experienced significant hypersensitivity reactions (see section 3). It is unknown who will develop immediate hypersensitivity reactions (IgE positive) to Myozyme.

Patients who have experienced severe hypersensitivity reactions (and in particular anaphylactic reactions) should be treated with caution when re-administering Myozyme. For more information and guidance on infusion management, please refer to section 2. For more information on Myozyme preparation, administration and storage please refer to appendix 1, 2 and 3, respectively.

Table 3 presents a list of patients at increased risk of complication of IARs.

Table 3. Patients at increased risk of complications associated with IARs

- Patients with any acute underlying febrile illness.
- Patients with severe Pompe disease (may have compromised cardiac and respiratory function, which may predispose them to a higher risk of severe complications from infusion associated reactions).
- Patients who develop IgE antibodies to Myozyme (at a higher risk for occurrence of anaphylaxis and severe hypersensitivity reactions).
- Patients receiving Myozyme at higher infusion rates.
- Patients who developed high and sustained IgG antibody titers, especially patients with infantile onset Pompe disease.
- Patients who have experienced previous IARs.
- Patients who have temporarily interrupted Myozyme treatment (e.g. during pregnancy).

1.2 Immune mediated reactions.

Severe cutaneous and systemic immune-mediated reactions have been reported in some patients treated with Myozyme. The potential mechanism for immune-mediated reactions consists of the deposition of intermediate-sized circulating

immune complexes in tissues and vascular endothelium leading to inflammation and resulting in a heterogeneous array of clinical signs and symptoms such as glomerulonephritis, haematuria, proteinuria, papular rash, purpura-like eruptions, arthritis, serositis, and vasculitis (10,11).

Reactions are self-limiting and usually develop within 7 to 10 days of antigen infusion, starting with some constitutional flu-like symptoms: fever, myalgia, arthralgia and rash. Clinical recovery is usually apparent after 7 to 28 days.

Severe cutaneous reactions, including ulcerative and necrotizing skin lesions, possibly immune-mediated, have been reported with Myozyme. Skin biopsy in one patient demonstrated deposition of anti-rhGAA antibodies in the lesion.

Systemic immune-mediated reactions, including possible type III immune complex-mediated reactions, have been observed with Myozyme. These reactions occurred several weeks to 3 years after initiation of Myozyme infusions.

Nephrotic syndrome was observed in a few patients with Pompe disease treated with Myozyme and who had high IgG antibody titres ($\geq 102,400$). In these patients, renal biopsy showed immune complex deposition. Patients improved following treatment interruption.

Recommendation

It is recommended to perform periodic urinalysis among patients with high IgG antibody titers.

Patients should be monitored for the development of systemic immune-mediated reactions. If immune-mediated reactions occur, discontinuation of the administration of Myozyme should be considered, and appropriate medical treatment initiated. The risks and benefits of re-administering Myozyme following an immune mediated reaction should be considered. Some patients have been successfully rechallenged and continued to receive Myozyme under close clinical supervision.

1.3 Immunogenicity leading to loss of response (high sustained IgG antibody titers and/or neutralizing antibodies)

As a therapeutic protein, Myozyme has the potential to trigger an immunologic response, involving the formation of antibodies against recombinant human acid α -glucosidase (anti- rhGAA IgG antibodies and anti-rhGAA IgE antibodies) (12)

1.3.1 Anti-rhGAA IgG antibodies including neutralizing antibodies

The effect of IgG antibody formation on Myozyme efficacy has been evaluated in clinical trials and over years of post-marketing experience. In clinical studies, the majority of patients developed IgG antibodies to Myozyme and seroconversion typically occurred within 3 months of treatment.

The clinical impact of IgG antibodies on Myozyme efficacy is multifactorial, however the development of high and sustained IgG titers (HSAT) is a contributing factor.

1. With regards to IOPD, a tendency was observed for patients treated with a higher dose (40 mg/kg) to develop higher titers of IgG antibodies (5). The development of HSAT have been shown in Myozyme treated patients to have poor outcome. HSAT were defined as titers $\geq 51,200$ at 2 or more timepoints after 6 months on Myozyme treatment that were at least 12 weeks apart. Furthermore, CRIM status (Cross Reactive Immunologic Material: endogenous GAA protein) is a risk factor to develop HSAT. This risk is higher among CRIM negative patients versus CRIM-positive patients and is a contributing factor to a poor outcome. Such prolonged HSAT could result in suboptimal dosing of drug to patients due to immune complex formation. HSAT has also occurred in a limited number of CRIM-positive patients (13,14,15).
2. With respect to LOPD patients, the majority showed either stabilizing or decreasing antibody titers over time. Patients with LOPD produce endogenous enzyme and are considered CRIM-positive. These patients are generally not at risk for developing HSAT and very few make high ADA titers which then decrease over time. Thus, the impact of IgG antibodies is more limited for LOPD patients (3,7).

A small number of the IgG positive patients treated with Myozyme in clinical trials and/or the post marketing setting were tested positive for inhibition of enzyme activity and/or uptake when tested in-vitro. The clinical relevance of in vitro inhibition is unclear. Patients with positive uptake inhibition generally had higher IgG antibody titers than patients who remained negative for uptake inhibition in infantile-onset and late-onset studies. Neutralizing antibodies, particularly those which inhibit drug cellular uptake, have developed in some IOPD patients treated with Myozyme and generally were associated with high ADA titers. CRIM-negative IOPD patients are at risk for developing HSAT and neutralizing antibodies with documented loss of clinical response (13,14,15).

Recommendation

IgG antibody titers should be monitored periodically based on clinical phenotype:

1. Collect baseline serum sample collection prior to the first infusion.
2. For IOPD patients, regular monitoring during first year of treatment (example: every 3 months) is suggested and subsequent monitoring depending on clinical outcomes and antibody titers level.
3. For LOPD patients, antibody development should be assessed within 6 months after treatment start and subsequent monitoring as clinically warranted based on efficacy considerations.
4. Collect samples for testing of inhibition of enzyme uptake or activity if patients experience a decrease in clinical benefit despite continued treatment with Myozyme.

Please refer to section 3.for IgG and neutralizing antibody testing.

1.3.2 Immunomodulation in patients with IOPD: benefits and risks

Immunogenicity data from clinical trials and published literature in CRIM-negative infantile-onset patients (IOPD) suggests that the administration of immune tolerance induction (ITI) regimen given to Myozyme naive patients (prophylactic ITI) may be effective in preventing or reducing the development of High Sustained Antibody Titer (HSAT) against Myozyme. Data from a small number of patients with HSAT, with or without neutralizing activity, showed limited ITI treatment effect. Better treatment responses were observed in younger patients with less advanced disease who received prophylactic ITI before development of HSAT, which suggests that early initiation of ITI can result in improved clinical outcomes (13,14,15). ITI regimens may need to be tailored to individual patient needs (see SmPC section 5.1).

Patients with Pompe disease are at risk of respiratory infections due to the progressive effects of the disease on the respiratory muscles. Patients with Pompe disease treated with immunosuppressive agents maybe at further increased risk of developing severe infections and vigilance is recommended. Fatal and life-threatening respiratory infections have been observed in some of these patients.

Key points

- As Myozyme is a therapeutic protein there is a potential for an immunologic response. IgG antibodies to alglucosidase alfa generally develop within 3 months of treatment initiation.
- IARs, with or without the development of IgG or IgE antibodies, may occur during the infusion or during the hours following infusion. Hypersensitivity/anaphylactic reactions, some of which are IgE mediated, have been reported and generally occurred during or shortly after initiation of Myozyme infusion.
- Patients who develop IgE antibodies should be monitored more closely during administration of Myozyme since they appear to be at a higher risk for the occurrence of IARs and/or anaphylactic reactions.
- Patients treated with Myozyme should be monitored for IgG antibody formation periodically based on clinical phenotype and in case of clinical decline.
- Immune-mediated reactions including severe cutaneous and systemic reactions have been reported in some cases.

2. Clinical management of identified risks^(2,16–22)

2.1 Pre-infusion stage

The complex underlying medical problems of Pompe disease must be taken into account prior to initiating ERT with Myozyme. Patients with an acute underlying illness at the time of Myozyme infusion appear to be at greater risk for IARs. Careful consideration should be given to the patient's clinical status prior to administration of Myozyme. All patients should be clinically evaluated prior to each Myozyme infusion to rule out any acute or underlying illness.

Careful consideration should be given to the potential short and long-term effects of repeat use of corticosteroids, antihistamines and antipyretics especially in paediatric patients. Dosing recommendations for such treatments should be in line with individual Summaries of Product Characteristics (SmPCs).

Exposure to beta blockers may exacerbate anaphylactic reactions and is a relative contraindication when a patient is at a risk of anaphylaxis. Beta-blockers are also a relative contraindication for epinephrine/adrenaline administration (18,19,22).

Pre-treatment in patients with previous IgE mediated hypersensitivity reactions

- The use of antihistamines for pre-treatment is not recommended in patients with previous IgE mediated hypersensitivity reaction. Antihistamines can mask early symptoms of a hypersensitivity reaction (skin reaction) making it difficult for the infusion staff to recognise the initial signs of distress and the need to decrease the infusion rate and/or otherwise intervene. Additionally, in cases where significant histamine is released, antihistamines administration after release or as a premedication will not be fully effective in managing anaphylactic reactions (21).

2.2 Myozyme infusion stage

Any recommendations should be used as guidelines only. Final decisions concerning the management of individual patients reside with the treating physician.

2.2.1 Recommended infusion rate

- It is recommended that the initial infusion rate of Myozyme be no more than 1 mg/kg/hr. The infusion rate may be increased by 2 mg/kg/hr every 30 minutes, after patient tolerance to the infusion rate is established, until the recommended maximum infusion rate of 7 mg/kg/hr is reached. Patients who have experienced IARs should be treated with caution when re-administering Myozyme.
- If the IAR appears rate related, the following modification(s) to the infusion rate ramp schedule are suggested:

- decrease maximum infusion rate and/or
- prolong each infusion rate ramp step by 15-30 minutes

2.2.2 Mild or moderate reactions^{*(2,16,17)}

- Slow infusion to half the rate or temporarily stop the infusion until symptoms improve or subside.
 - If symptoms subside, resume infusion rate at half the rate at which the IAR(s) occurred for 30 minutes, followed by an increase in infusion rate by 50% for 15 to 30 minutes.
 - If symptoms do not recur, increase the infusion rate to the rate at which the IAR(s) occurred and consider continuing to increase the rate in a stepwise manner until the maximum rate is achieved.
- If symptoms persist despite temporarily stopping the infusion, it is suggested that the treating physician wait at least 30 minutes more for symptoms of the IAR to clear prior to deciding to halt the infusion for the remainder of the day.

Example:

If the patient experiences mild or moderate IAR(s) at an infusion rate of 5 mg/kg/hr, reduce the infusion rate to 2.5 mg/kg/hr, or temporarily stop the infusion and wait for the symptoms to subside. If symptoms subside, administer infusion at a rate of 2.5 mg/kg/hr for 30 minutes. If well tolerated, increase the infusion rate to 3.75 mg/kg/hr for at least 15 to 30 minutes. If well tolerated, increase the infusion rate to 5 mg/kg/hr and administer for 15 to 30 minutes. If well tolerated, increase the infusion rate to the maximum recommended infusion rate of 7 mg/kg/hr and administer at this rate for the remainder of the infusion as tolerated.

Vital signs should be obtained at the end of each step.

Treatment Recommendations for Mild to Moderate Reactions

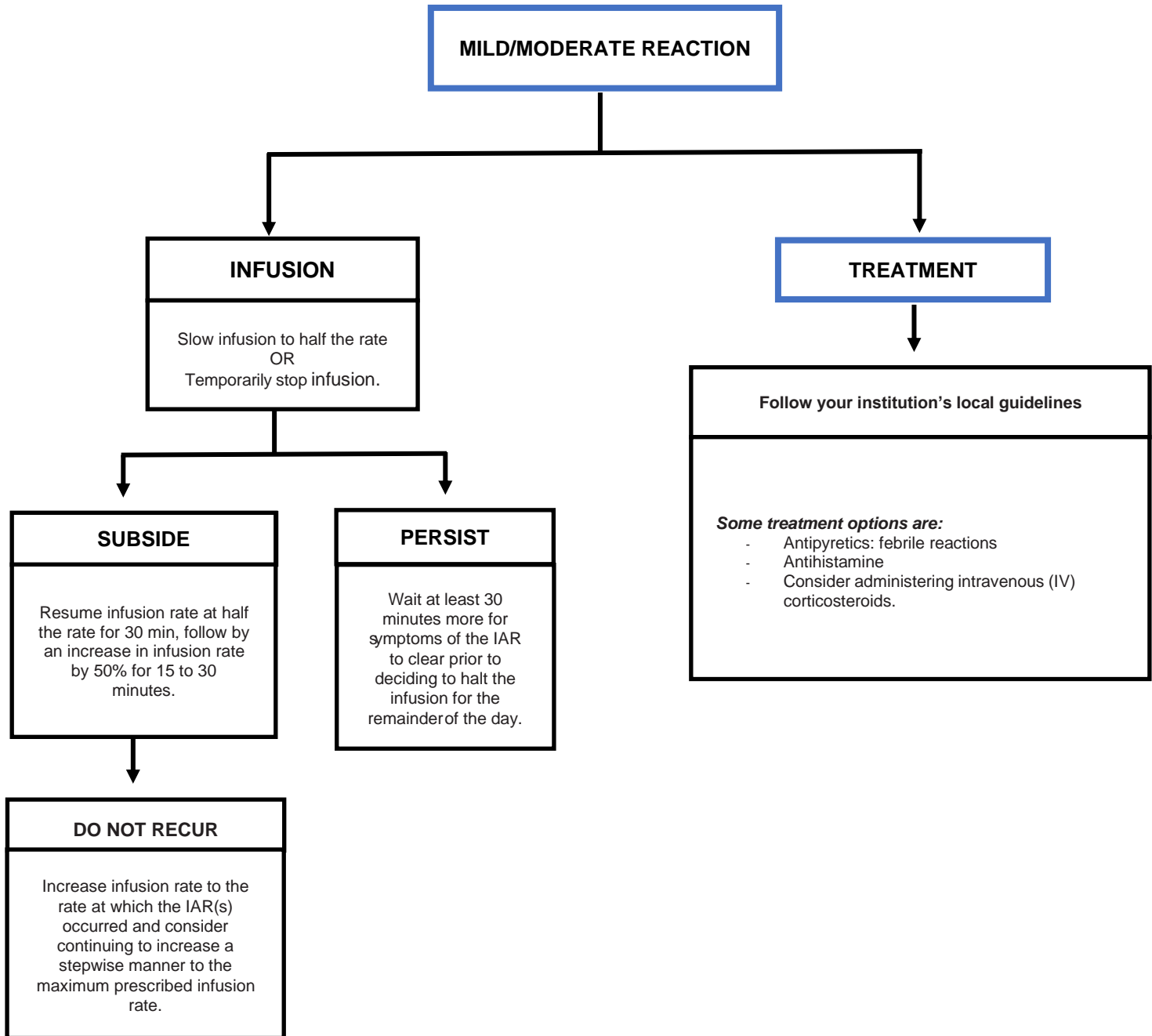
- Administer antipyretics for febrile reactions.
- Administer age-appropriate dose of antihistamine [H1-blocker].
- Consider administering intravenous (IV) corticosteroids.
- Administer IV fluids as necessary to maintain normal vital signs (e.g., blood pressure).

*These definitions serve as guidelines only based on CDSIC SDTM standard terminology v3.1.1. Overall severity assessment is at the discretion of the treating physician:

Mild: A type of AE that is usually transient and may require only minimal treatment or therapeutic intervention. The event does not generally interfere with usual activities of daily living.

Moderate: A type of AE that is usually alleviated with additional specific therapeutic intervention. The event interferes with usual activities of daily living, causing discomfort, but poses no significant or permanent risk of harm to the research participant.

Figure 1. Clinical management of mild to moderate reactions



2.2.3 Severe reactions*: hypersensitivity/anaphylactic reactions including anaphylactic shock and IgE-mediated hypersensitivity reaction ^(17,18,22)

Warning: Serious hypersensitivity reactions, including life-threatening anaphylactic reactions have been observed in patients during Myozyme infusion, some of which were IgE mediated. Some patients developed anaphylactic shock and/or cardiac arrest during Myozyme infusion that required life-support measures. Medical support measures, including **cardiopulmonary resuscitation equipment** should be readily available when Myozyme is administered.

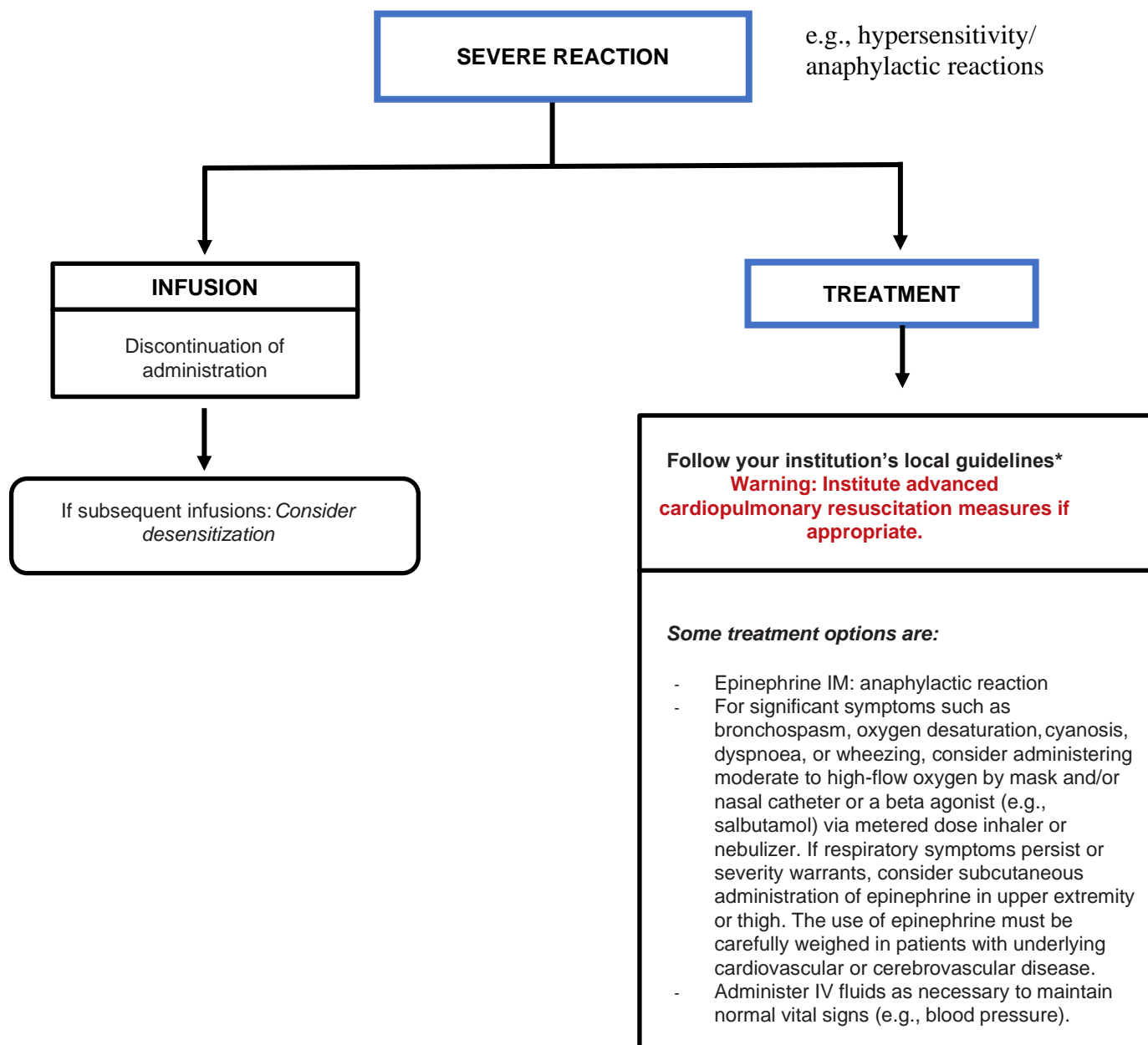
- Anaphylactic reactions are often life-threatening with acute onset within minutes to several hours following infusion initiation. Even when there are mild symptoms initially, the potential for progression to a severe and even irreversible outcome must be recognized. Because of the potential for severe hypersensitivity or anaphylactic reactions, appropriate medical support, including cardiopulmonary resuscitation equipment, should be readily available when Myozyme is administered.
- Early detection of signs and symptoms of hypersensitivity or anaphylactic reactions may assist in effective management of patients and prevent possible significant or irreversible outcomes.
- It is important to recognise the allergic phenomenon early so the infusion can be interrupted, the rate can be reduced and/or other corrective intervention can take place.
- The risks and benefits of re-administering Myozyme following an anaphylactic or severe hypersensitivity reaction should be considered. Some patients have been rechallenged and have continued to receive Myozyme under close clinical supervision. Extreme care should be exercised, with appropriate resuscitation measures available, if the decision is made to re-administer the product.

*This definition serves as guideline only based on CDSIC SDTM standard terminology v3.1.1. Overall severity assessment is at the discretion of the treating physician: **Severe:** A type of AE that interrupts usual activities of daily living, or significantly affects clinical status, or may require intensive therapeutic intervention.

Treatment recommendations for severe reactions

- The administration of Myozyme should be immediately discontinued, and appropriate medical treatment should be initiated, as described below.
 - Administration of epinephrine IM in upper extremity or thigh is generally indicated for life-threatening anaphylactic reactions. Although in general, careful consideration should be given to the contraindications to the use of epinephrine. Contraindications should always be weighed against the benefit or need to use epinephrine as a life-saving measure in case of life-threatening anaphylactic reactions. For detailed information please consult the SmPC of epinephrine.
 - For significant symptoms such as bronchospasm, oxygen desaturation, cyanosis, dyspnoea, or wheezing, consider administering moderate to high-flow oxygen by mask or nasal catheter or a beta agonist (e.g., salbutamol) via metered dose inhaler or nebulizer.
 - Administer IV fluids as necessary to maintain normal vital signs (e.g., blood pressure). Consider administering IV corticosteroids. Alpha-adrenergic agents and pressors with non-existent or minimal beta-adrenergic action should be considered to maximize inotropy and minimize chronotropy in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
 - Institute advanced cardiopulmonary resuscitation measures if appropriate.
- If deemed appropriate, subsequent infusions should be initiated with a desensitisation procedure, typically without pre-treatment, in patients with previous IgE-mediated hypersensitivity reaction.
- Please contact the Medical Information department of Sanofi for bibliography on desensitisation guidelines. Contact details are provided in **KEY CONTACTS**.
- Recommendations for management of IgE positive patients provided herein are to be used as guidelines only. Final decisions concerning management of individual patients reside with the treating physician.

Figure 2. Clinical management of severe reactions



*Contraindications should always be weighed against the benefit or need to use epinephrine as a life-saving measure in case of life-threatening anaphylactic reactions.

2.3 Post-infusion observation

It is recommended that patients be observed for safety purposes both during and after the completion of each intravenous Myozyme infusion by appropriate medical personnel familiar with Pompe disease and potential reactions to Myozyme. In clinical trials, patients were monitored for 2 hours at the end of the Myozyme infusion. The appropriate length of post- infusion monitoring is to be determined by the treating physician based on the individual patient's clinical status and infusion history.

3. Immunology Testing

3.1 Description

As part of the general post-approval safety surveillance, Sanofi has initiated an immunosurveillance program for Myozyme to determine the extent of antibody formation against Myozyme to understand the clinical impact, if any. There are currently no marketed tests for antibodies against Myozyme; however, a free testing service is provided by Sanofi (see Table 4). Please contact your local Sanofi- representative or Sanofi- Medical Services via e-mail at EUMedicalServices@sanofi.com for information how to access Sanofi's RDSTP.

3.1.1 Immunosurveillance program: IgG antibody testing including neutralizing antibodies

As described in section 1, development of IgG may be linked to IARs in some patients and development of HSAT has been associated to poor efficacy outcomes, especially for the patients with infantile onset. Thus, the below recommendations for IgG testing are suggested.

Recommendation:

- 1) Baseline serum sample collection prior to the first infusion.
- 2) Periodic monitoring for IgG antibody formation based on patients' clinical phenotype.
 - a) For IOPD patients, regular monitoring during first year of treatment (example: every 3 months) and subsequent monitoring dependent on clinical outcomes and antibody titer levels.
 - b) For LOPD patients, antibody development within 6 months after treatment start and subsequent monitoring as clinically warranted based on safety and efficacy considerations.
- 3) Testing for inhibition of enzyme uptake or activity if patients experience a decrease in clinical benefit despite continued treatment with Myozyme.

3.1.2 Immunology testing for moderate/severe infusion associated reactions: IgG, IgE, complement activation and serum tryptase testing

Testing for IgG and IgE antibodies is typically performed for moderate or severe or recurrent IARs suggestive of hypersensitivity reactions. Some patients who were evaluated tested positive for Myozyme-specific IgE antibodies, some of whom experienced anaphylactic reactions.

Some patients have been successfully rechallenged using slower rates and/or lower initial doses and continued to receive treatment with Myozyme under close clinical supervision.

Recommendation

- To further characterize the potential mechanism of IARs, collect samples for testing for IG and IgE antibodies, complement activation and tryptase for patients who experience moderate to severe or recurrent IARs suggestive of hypersensitivity reactions.
- Samples for complement activation and serum tryptase testing must be drawn 1-3 hours after the onset of the infusion reaction. Samples for IgE testing must be drawn at least 72 hours after the infusion ends. Samples for IgG ideally should be collected at trough, so before the next infusion.

3.1.3 Skin testing ^(19,20)

Skin testing may be performed at the discretion of the treating physician in patients who experience an IAR that meets the following criteria (table 4):

- A. IAR is suggestive of an IgE-mediated reaction, with persistent symptoms such as bronchospasm, hypotension and/or urticarial requiring intervention OR any other signs or symptoms which the treating physician considers (as) relevant.
- B. Skin testing may be another predictor of IgE-mediated reactions and may be suggested for confirmation of the IgE results.

If the decision to perform skin testing is made, it is recommended to postpone Myozyme infusions until skin testing has been performed and the results reviewed by the treating physician.

Note: Certain medications (e.g., antihistamines, adrenergic drugs) may interfere with test results. Prior to skin testing, patient's medications should be reviewed to assess whether or not they may interfere with test results.

It is recommended that skin testing is performed by a trained allergist, or a medical person trained in allergy skin testing and that the testing is performed at minimum 48 hours after Myozyme infusion, and preferably > 3 weeks after an anaphylactic episode because of transient desensitisation.

The procedure only involves prick/puncture testing. If prick/puncture testing is negative, intradermal testing may be warranted. Testing includes Myozyme and positive and negative controls.

3.1.4 Circulating immune complex testing

In the event a patient exhibits signs or symptoms suggestive of systemic immune-mediated reactions involving skin and other organs while receiving Myozyme, serum samples are obtained for the evaluation of circulating immune complexes. Patients should be monitored for continuing immune complex symptomatology, and additional serum samples obtained for evaluation, as appropriate. Consideration for further evaluation of possible immune complex disease, including biopsy of suspected organs involved (e.g., skin to assess for vasculitis and kidney biopsy to assess for immune complex deposition in the glomerular basement membrane) is left to the discretion of the treating physician.

Table 4. Clinical immunology and skin testing characteristics.

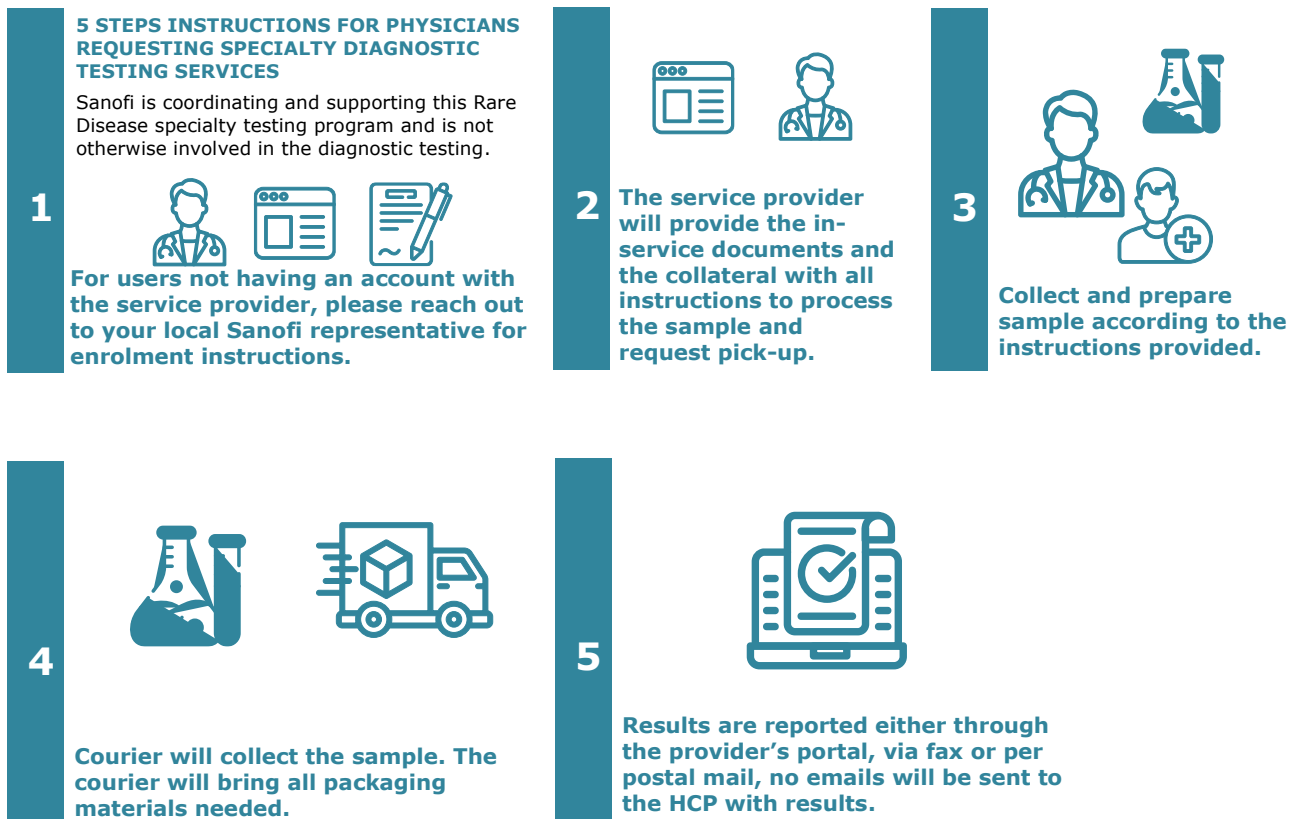
Test ^a	Indication for testing	Sample Type	Frequency	Collection Time ^b
Skin testing	IARs suggestive of IgE mediated reaction with persistent symptoms or for confirmation of IgE results	Prick/puncture testing	Ad hoc (after IAR)	Min. of 48h after infusion and preferably >3 weeks after anaphylactic episode
IgG^c	Routine monitoring	Serum-Frozen Whole blood (received within 24 hours of collection)	Routine monitoring	Sample should be Pre- infusion or ≥3 days post infusion
IgG/neutralizing antibody	Decreased response to treatment or lack of effect	Serum-Frozen Whole blood (received within 24 hours of collection)	Ad hoc (as needed)	Sample should be Pre- infusion ≥3 days post infusion
IgG/IgE antibody	Moderate/severe or recurrent IARs suggestive of hypersensitivity reactions, anaphylactic reactions	Serum-Frozen Whole blood (received within 24 hours of collection)	Ad hoc (as needed)	Pre-infusion or at least ≥3 days post infusion
Serum Tryptase	Moderate/severe or recurrent IARs suggestive of hypersensitivity reactions, anaphylactic reactions	Serum-Frozen	Ad hoc (as needed)	1-3 hours post infusion reaction
Complement Activation	Moderate/severe or recurrent IARs suggestive of hypersensitivity reactions, anaphylactic reactions	EDTA Plasma-Frozen	Ad hoc (as needed)	1-3 hours post infusion reaction

^aSanofi's Rare Disease Specialty Testing Program with Labcorp offers a service free of charge for collection, packaging and shipping of blood samples to the Labcorp central laboratory. This service applies to all tests performed as part of an IAR investigation (including IgG antibody, IgE antibody, neutralizing antibody, complement activation, and serum tryptase) and to all clinical samples for routine IgG monitoring. Skin testing is usually performed locally. ^bDocument the time and date when the sample was taken. ^cIf results show high IgG antibody titers, periodic urinalysis is recommended.

3.2 Procedure for testing

This procedure applies to all tests performed as part of an IAR investigation (including IgG antibody, IgE antibody, neutralizing antibody, complement activation, and serum tryptase) and to all clinical samples for routine post-marketing analysis and reporting (figure 3).

Figure 3. Procedure for testing



Please contact Sanofi EU Medical Services for collection, packaging, and shipping of blood samples. Contact details are provided in **KEY CONTACTS**.

4. Reporting adverse events

Reporting adverse events after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any adverse events via the national reporting system or to contact Sanofi Patient Safety and Pharmacovigilance (PSPV) department. For full contact details on reporting adverse reactions please refer to **KEY CONTACTS**.

5. Pregnancy & breastfeeding

There is limited data from the use of Myozyme in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (SmPC section 5.3). Myozyme should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with Myozyme (SmPC section 4.6).

Limited data suggest that Myozyme is excreted in breast milk in very low concentrations. No clinical effect is expected in a breastfed infant due to low breast milk transfer and poor bioavailability. Breastfeeding during treatment with Myozyme may therefore be considered. As a precautionary measure, breastfeeding interruption for the first 24 hours after treatment may be considered.

Reporting information on drug exposure in pregnancy to Sanofi Patient Safety and Pharmacovigilance is necessary to identify agents harmful to the developing foetus. Conversely, data on pregnancy exposure can also establish that the foetal toxicity of a product is limited. In order to collect, review and communicate information on safety in pregnancy, to dispose of more accurate information Sanofi will follow-up on all reported pregnancy cases. Sanofi strongly encourages physicians and other HCPs to report all pregnancies and pregnancy outcomes in patients exposed to Myozyme, regardless of the fact that such exposure is associated with an adverse event or not. For full contact details on reporting pregnancies please refer to **KEY CONTACTS**.

6. Pompe Registry

Medical or healthcare professionals are encouraged to register patients who are diagnosed with Pompe disease at <https://www.registrynxt.com>. Patient data will be anonymously collected in this Registry. The objectives of the “Pompe Registry” are to enhance the understanding of Pompe disease and to monitor patients and their response to enzyme replacement therapy over time, with the ultimate goal of improving clinical outcomes for these patients.

7. References

1. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions: Diagnosis and Management. *Am J Ther*. 1996 Jul;3(7):515–20.
2. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007 May;12(5):601–9.
3. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1396-1406.
4. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):456-461.
5. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007 Jan 9;68(2):99–109.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009 Mar;11(3):210–9.
7. De Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med*. 2017;19(1):90-97.
8. Ertoy Karagol HI, Inci A, Terece SP, et al. Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease [published online ahead of print, 2023 Jan 9]. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;1-6.
9. Gally L, Petiot P, Durieu I, Streichenberger N, Berard F. SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(11):801-804.
10. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy*. Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
11. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1994 Jan;6(1):20–4.
12. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2):155–60.
13. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, DeArmev SM, Milleson C, et al. Algorithm for the Early Diagnosis and Treatment of Patients with Cross Reactive Immunologic Material-Negative Classic Infantile Pompe Disease: A Step towards Improving the Efficacy of ERT. *PLOS ONE*. 2013;8(6): e67052.
14. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in *Genet Med*. 2015 Jul;17(7):596. Rosenberg, Amy S [corrected to Rosenberg, Amy S]]. *Genet Med*. 2015;17(11):912-918.

15. Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, et al. Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight*. 2017 Aug;2(16):94328
16. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009 Jan;47 Suppl 1:S100–6.
17. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-- Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):391–7.
18. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):477–80.e1–42.
19. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
20. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
21. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998 May 16;316(7143):1511–4.
22. Bernstein L, Et.al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 1999;83(6):665–700.

8. Appendices

Appendix 1. Preparation of Myozyme

Use aseptic technique during preparation.

The following items are required for the preparation and administration of Myozyme[®] (alglucosidase alfa).

1. Required quantity of Myozyme vials based on the patient's dose.
2. Intravenous administration set with 0.2 µm low protein-binding in-line filter.
3. Sterile water for injection, for reconstitution.
4. 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride for injection, for dilution
5. Syringes for reconstitution and dilution.
6. Needles with diameter not larger than 20 G for reconstitution and dilution.
7. Additional supplies required per institution protocol.



Note: Filter needles should not be used during preparation of Myozyme.

- A) Determine the number of vials to be reconstituted based on the individual patient's weight and the recommended dose of 20 mg/kg. Round up to the nearest whole vial. Remove the required number of vials from the refrigerator and allow them to reach room temperature prior to reconstitution. Vials should reach room temperature in approximately 30 minutes.



Dose Calculation:

Patient weight (kg) x Dose (mg/kg) = Patient Dose (in mg)

Patient dose (in mg) ÷ 50 mg/vial=number of vials to reconstitute. If the number of vials includes a fraction, round up to the next whole number.

Examples:

- 1 **Infantile-onset:** Patient Weight (16 kg) x Dose (20mg/kg) = Patient Dose (320 mg) 320 mg ÷ 50 mg/vial=6.4 vials; therefore, 7 vials should be reconstituted
- 2 **Adult-onset:** Patient Weight (68 kg) x Dose (20mg/kg) = Patient Dose (1360 mg) 1360 mg ÷ 50 mg/vial=27.2 vials; therefore, 28 vials should be reconstituted

- B) Reconstitute each 50 mg vial of Myozyme with 10.3 ml water for injections using a syringe with a needle diameter not larger than 20 G. Each vial will yield 5 mg/ml. The total extractable dose per vial is 50 mg in 10 ml. Avoid forceful impact of the water for injection on the powder and avoid foaming. This is done by slow drop-wise addition of the water for injection down the inside of the vial and not directly onto the lyophilized cake. Tilt and roll each vial gently. Do not invert, swirl or shake.
- C) Perform an immediate visual inspection of the reconstituted vials for particulate matter and discoloration. If upon immediate inspection opaque particles are observed or if the solution is discoloured, do not use and contact Medical Information.

The reconstituted solution may occasionally contain some alglucosidase alfa particles (typically less than 10 in a vial) in the form of thin white strands or translucent fibres subsequent to the initial inspection. This may also happen following dilution for infusion. These particles have been shown to contain alglucosidase alfa and may appear after the initial reconstitution step and increase over time. Studies have shown that these particles are removed via in-line filtration using a 0.2 µm low protein-binding filter without having a detectable effect on the purity or strength.

- D) Myozyme should be diluted in 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride for injection, immediately after reconstitution, to a final Myozyme concentration of 0.5 to 4 mg/mL. See Table 1 for the recommended total infusion volume based on patient weight. Discard any vial with unused reconstituted solution.

Patient dose (in mg) ÷ 5 mg/mL = number of mL of reconstituted Myozyme required for patient dose.

Example: Patient dose = 320 mg 320 mg ÷ 5 mg/ml = 64 ml of Myozyme

Table 1. Calculation of Total Infusion Volume

Patient Weight Range(kg)	Total infusion volume	Infusion rates			
		Step 1 1 mg/kg/hr (mL/hr)	Step 2 3 mg/kg/hr (mL/hr)	Step 3 5 mg/kg/hr (mL/hr)	Step 4 7 mg/kg/hr (mL/hr) (until total volume has been infused)
1.25-10	50	3	8	13	18
10.1-20	100	5	15	25	35
20.1-30	150	8	23	38	53
30.1-35	200	10	30	50	70
35.1-50	250	13	38	63	88
50.1-60	300	15	45	75	105
60.1-100	500	25	75	125	175
100.1-120	600	30	90	150	210
120.1-140	700	35	105	175	245
140.1-160	800	40	120	200	280
160.1-180	900	45	135	225	315
180.1 -200	1000	50	150	250	350

- E) Slowly withdraw the reconstituted solution from each vial using a syringe with a needle diameter not larger than 20 G. Avoid foaming in the syringe.
- F) Remove airspace from the infusion bag to minimize particle formation due to the sensitivity of Myozyme to air-liquid interfaces.
- G) Also remove an equal volume of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, that will be replaced with reconstituted Myozyme.
- H) Add the reconstituted Myozyme solution slowly and directly into the sodium chloride solution. Do not add directly into airspace that may remain within the infusion bag. Avoid foaming in the infusion bag.
- I) Gently invert or massage the infusion bag to mix. Do not shake.
- J) Vials are single-use only. Discard any unused product.

Appendix 2. Administration of Myozyme

Note: Myozyme[®] (alglucosidase alfa) should not be infused in the same intravenous line with other products. The diluted solution should be filtered through a 0.2 µm, low protein-binding, in-line filter during administration to remove any visible particles. Visible particles (aggregated enzyme and degradants) are removed by the in-line filter without any detectable effect on the purity or strength of Myozyme.

Patients with an acute underlying illness at the time of Myozyme infusion appear to be at greater risk for infusion reactions. Careful consideration should be given to the patient's clinical status prior to administration of Myozyme.

- A. Explain the administration procedure to the patient.
- B. Obtain vital signs, including blood pressure, pulse, respiratory rate, and temperature prior to the infusion.
- C. Obtain IV access. Antecubital, wrist, or hand veins may be used for access. Central access is also an option.
- D. Draw any required blood work if applicable and flush line with 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride for injection.
- E. It is recommended that a primary infusion line of 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride for injection be initiated at a rate specified by the physician, in order to maintain the patency of the IV access. If possible, use a programmable intravenous infusion pump to control this infusion rate.
- F. Set up and prime the administration set with the Myozyme infusion solution. Use care to prevent the appearance of air bubbles in the tubing. In order to ensure precise control of the infusion rate, it is recommended that this infusion be performed with the use of a programmable intravenous infusion pump.
- G. Connect the Myozyme solution administration set to the 0.2 µm in-line low protein-binding filter set and prime the line.
- H. Connect the Myozyme solution line to the lowest additive port on the patient's primary administration set.
- I. Infusions should be administered in a step-wise manner using an infusion pump.
- J. When the infusion is complete, flush the tubing with 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride for injection (at the last infusion rate) to ensure that the entire dose of Myozyme is administered to the patient.

K. Remove the administration set, and along with any unused product or waste material, discard and dispose of in accordance with local requirements.

Appendix 3. Storage of Myozyme

Unreconstituted Myozyme[®] (alglucosidase alfa) vials should be stored under refrigeration between 2° to 8°C. Do not use Myozyme after the expiration date on the vial.

After dilution, an immediate use is recommended. However, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2 to 8°C when stored under protection from light. Storage of the reconstituted and diluted solution at room temperature is not recommended. DO NOT FREEZE OR SHAKE.

Please see SmPC for full prescribing information.