

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Myozyme 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 50 mg d'alpha alglucosidase.

Après reconstitution, la solution contient 5 mg d'alpha alglucosidase* par ml et après dilution, la concentration varie de 0,5 mg à 4 mg/ml.

*L'alpha-glucosidase acide humaine est produite par la technologie de l'ADN recombinant à partir de culture de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre blanche à blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en alpha-glucosidase acide).

Myozyme est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Myozyme doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de la maladie de Pompe ou d'autres maladies métaboliques héréditaires ou neuromusculaires.

Posologie

La posologie recommandée pour l'alpha alglucosidase est de 20 mg/kg de poids corporel administrés toutes les 2 semaines.

La réponse du patient au traitement doit être régulièrement évaluée en prenant en compte l'évaluation de tous les paramètres cliniques de la maladie.

Enfants et personnes âgées

Il n'y a pas lieu d'adopter de mesure spécifique pour l'administration de Myozyme à des patients pédiatriques de tous âges ou des personnes âgées.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

La tolérance et l'efficacité de Myozyme chez des patients ayant une atteinte de la fonction rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées et aucune posologie spécifique ne peut être recommandée pour ces patients.

Mode d'administration

Myozyme doit être administré par perfusion intraveineuse.

La vitesse d'administration des perfusions doit être progressive. Il est recommandé de débiter la perfusion à un débit de 1 mg/kg/h et d'augmenter graduellement de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes en l'absence de réaction associée à la perfusion (RAP) jusqu'à un débit maximal de 7 mg/kg/h. Les RAP sont décrites dans la rubrique 4.8.

Perfusion à domicile

La perfusion à domicile de Myozyme peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions et qui n'ont pas d'antécédent de RAP modérées ou sévères depuis quelques mois. La décision de passer à des perfusions à domicile pour un patient doit être prise après évaluation et sur recommandation du médecin prescripteur.

Un environnement propice, des ressources et des procédures pour les perfusions à domicile, y compris la formation, doivent être établies et disponibles pour le professionnel de santé. La perfusion à domicile doit être supervisée par un professionnel de santé qui doit toujours être disponible pendant la perfusion à domicile et après la perfusion pendant une durée déterminée.

La dose et le débit de perfusion doivent rester constants à domicile et ne doivent pas être modifiés sans la supervision d'un professionnel de santé.

Des informations appropriées doivent être fournies par le médecin prescripteur et/ou l'infirmière au patient et/ou au soignant avant l'initiation de la perfusion à domicile.

Si le patient présente des effets indésirables pendant la perfusion à domicile, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement médical approprié doit être initié (voir rubrique 4.4).

Les perfusions suivantes peuvent nécessiter d'avoir lieu à l'hôpital ou dans un autre cadre approprié pour des soins ambulatoires jusqu'à ce qu'aucun effet indésirable ne survienne.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité ayant mis en jeu le pronostic vital (réaction anaphylactique) au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, lorsque la reprise du traitement n'a donné lieu à aucune amélioration (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité/réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques graves avec menace du pronostic vital, dont des chocs anaphylactiques, ont été rapportées chez des patients atteints de la forme infantile ou tardive de la maladie pendant les perfusions de Myozyme (voir rubrique 4.8). En raison de réactions potentielles sévères associées à la perfusion, des mesures médicales d'urgence appropriées, incluant un dispositif de réanimation cardio-respiratoire, doivent être immédiatement disponibles lorsque Myozyme est administré. En cas de réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité sévère, un arrêt immédiat de la perfusion de Myozyme doit être envisagé et un traitement médical adéquat doit être initié. Les normes médicales actuelles pour le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques doivent être observées.

Réactions associées à la perfusion

Environ la moitié des patients traités par Myozyme dans le cadre d'études cliniques portant sur la forme infantile de la maladie, ainsi que 28 % des patients traités par Myozyme dans le cadre d'une étude clinique sur la forme tardive de la maladie ont présenté des réactions associées à la perfusion (RAP), définies comme étant tout événement indésirable associé survenant pendant la perfusion ou au cours des heures qui la suivent. Certaines réactions ont été sévères (voir rubrique 4.8). Il a été observé chez les patients atteints de la forme infantile de la maladie et traités par une dose plus élevée (40 mg/kg) une tendance à manifester un nombre plus élevé de symptômes au cours des RAP. Les patients atteints de la forme infantile de la maladie qui développent des titres d'anticorps IgG élevés, semblent présenter un risque accru de développer des RAP plus fréquemment. Cependant, des RAP se sont produites indépendamment des titres d'anticorps. Les patients atteints d'une pathologie aiguë (par exemple pneumonie, sepsis) au moment de la perfusion de Myozyme semblent présenter un risque supérieur de développer des RAP. Une attention particulière doit être accordée à l'état clinique du patient avant l'administration de Myozyme. Les patients devront faire l'objet d'une surveillance étroite et tous les cas de RAP, de réactions tardives et de réactions immunologiques potentielles devront être signalés au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Les patients qui ont présenté des RAP (et, en particulier, les réactions anaphylactiques) doivent être traités avec précaution lors d'une nouvelle administration de Myozyme (voir rubriques 4.3 et 4.8). Des effets légers et transitoires peuvent ne pas nécessiter de traitement médical ni d'interruption de la perfusion. Une réduction du débit de la perfusion, une interruption temporaire de la perfusion ou un traitement préalable, généralement sous forme d'antihistaminiques et/ou d'antipyrétiques oraux et/ou de corticostéroïdes, ont permis de gérer efficacement la plupart de ces réactions. Les RAP peuvent survenir à tout moment pendant la perfusion de Myozyme ou généralement jusqu'à 2 heures après, et sont plus probables aux débits de perfusion les plus élevés.

Les patients atteints d'une maladie de Pompe avancée peuvent présenter des fonctions cardiaque et respiratoire affaiblies, ce qui peut les prédisposer à un risque accru de complications sévères résultant des réactions associées à la perfusion. Ces patients doivent donc être encore plus étroitement surveillés pendant l'administration de Myozyme.

Immunogénicité

L'effet de la formation d'anticorps IgG sur la sécurité et l'efficacité a été évalué lors des essais cliniques et après la mise sur le marché. Dans les études cliniques, la majorité des patients a développé des anticorps IgG anti-alpha alglucosidase et la séroconversion s'est généralement produite dans les 3 premiers mois de traitement. Ainsi, le développement d'anticorps IgG est attendu chez la plupart des patients traités par Myozyme. Globalement, aucune corrélation n'a été observée entre la survenue des RAP et le délai d'apparition des anticorps IgG. Les RAP peuvent survenir quel que soit le titre d'anticorps, mais une tendance à des RAP plus fréquentes a été observée avec des titres d'anticorps IgG plus élevés. L'impact clinique sur l'efficacité est multifactoriel, cependant le développement de titres élevés et soutenus d'anticorps IgG est un facteur contributif.

Concernant la forme infantile de la maladie de Pompe (IOPD), il a été observé que les patients traités avec une dose plus élevée (40 mg/kg) avaient tendance à développer des titres plus élevés d'anticorps IgG. En outre, il a été démontré que le statut « Cross Reactive Immunologic Material » (CRIM) était un facteur associé à l'immunogénicité et aux réponses des patients aux traitements enzymatiques substitutifs. Un statut CRIM-négatif, indiquant qu'aucune enzyme endogène n'est détectée, est un facteur de risque de développer des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus. Ce risque est plus élevé chez les patients CRIM-négatifs que chez les patients CRIM-positifs et est un facteur contribuant à une réponse insuffisante. Toutefois, un nombre limité de patients CRIM-positifs généralement avec une très faible quantité d'enzymes endogènes peuvent également présenter des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus.

Concernant la forme tardive de la maladie de Pompe (LOPD), la majorité des patients ont présenté des titres d'anticorps qui se stabilisaient ou diminuaient au cours du temps. Le développement de titres élevés et soutenus d'anticorps IgG est peu fréquent chez les patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe. Ainsi, l'impact des anticorps IgG est plus limité chez les patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe (LOPD).

Les titres d'anticorps IgG doivent être surveillés en fonction du phénotype clinique. Il est fortement recommandé de prélever un échantillon de sérum avant la première perfusion. Pour les patients atteints d'une forme infantile de la maladie de Pompe, il est suggéré de procéder à une surveillance régulière au cours de la première année de traitement (exemple : tous les 3 mois) et à une surveillance ultérieure en fonction de la réponse clinique et du titre d'anticorps. Pour les patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe, le développement des anticorps doit être évalué dans les 6 mois et une surveillance ultérieure doit être réalisée en fonction de la tolérance et l'efficacité.

Chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité, la présence éventuelle d'anticorps IgE anti-alpha alglucosidase et d'autres médiateurs de l'anaphylaxie peut également être recherchée. Il apparaît que les patients développant des anticorps IgE à l'alpha alglucosidase présentent un risque accru de survenue de RAP en cas de reprise du traitement par Myozyme (voir rubrique 4.8). Par conséquent, ces patients devront faire l'objet d'une surveillance plus étroite durant l'administration de Myozyme. Chez certains patients positifs aux anticorps IgE, la reprise du traitement par Myozyme a été possible à une vitesse de perfusion plus lente et à des doses initiales moins élevées ; ces patients ont continué de recevoir Myozyme sous étroite surveillance médicale.

Réactions à médiation immunitaire

Des réactions cutanées sévères, probablement à médiation immunitaire, ont été rapportées avec l'alpha alglucosidase, notamment des lésions cutanées ulcéreuses et nécrosantes (voir rubrique 4.8).

Un syndrome néphrotique a été observé chez quelques patients atteints de maladie de Pompe traités par alpha alglucosidase et présentant un titre d'anticorps IgG élevé ($\geq 102\ 400$) (voir rubrique 4.8). Chez ces patients, une biopsie rénale a mis en évidence un dépôt de complexes immuns. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Il est donc recommandé d'effectuer un examen des urines régulièrement chez les patients présentant un titre d'anticorps IgG élevé.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de réactions systémiques à médiation immunitaire impliquant la peau et d'autres organes pendant le traitement par alpha alglucosidase. En présence de telles réactions, l'interruption du traitement par alpha alglucosidase doit

être envisagée, ainsi que la mise en place d'un traitement médical approprié. Les risques et bénéfices d'une nouvelle administration d'alpha alglucosidase à la suite d'une réaction à médiation immunitaire doivent être soigneusement pesés. L'alpha alglucosidase a été réintroduite avec succès chez certains patients qui ont continué à être traités sous stricte surveillance médicale.

Immunomodulation

Les données d'immunogénicité issues des essais cliniques et de la littérature publiée pour les patients CRIM-négatifs présentant une forme infantile de la maladie de Pompe (Infantile Onset Pompe Disease, IOPD) suggèrent que l'administration d'un traitement d'induction de tolérance immunitaire (ITI) aux patients naïfs de l'alpha alglucosidase (ITI prophylactique) peut être efficace pour prévenir ou réduire le développement de titres d'anticorps soutenus élevés (High Sustained Antibody Titre, HSAT) contre l'alpha alglucosidase. Les données issues d'un petit nombre de patients avec HSAT, avec ou sans activité inhibitrice, ont montré un effet limité du traitement d'ITI. De meilleures réponses au traitement ont été observées chez des patients plus jeunes atteints d'une maladie à un stade moins avancé et ayant reçu une ITI prophylactique avant le développement de HSAT, ce qui suggère que l'instauration précoce de l'ITI peut entraîner une amélioration des résultats cliniques. Il peut être nécessaire d'adapter les schémas thérapeutiques d'ITI aux besoins individuels du patient (voir rubrique 5.1).

Les patients atteints de la maladie de Pompe sont à risque de développer des infections respiratoires suite à l'atteinte progressive des muscles respiratoires par la maladie. Les patients atteints de la maladie de Pompe traités avec des agents immunosuppresseurs peuvent présenter un risque accru de développer des infections sévères et une vigilance particulière est recommandée. Des infections respiratoires fatales et menaçant le pronostic vital ont été observées chez certains de ces patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée. L'alpha alglucosidase étant une protéine recombinante humaine, elle est peu susceptible de provoquer des interactions médicamenteuses par la voie du cytochrome P450.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'alpha alglucosidase chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité lors de la reproduction (voir rubrique 5.3). Myozyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'alpha alglucosidase.

Allaitement

Les données limitées suggèrent que l'alpha alglucosidase est excrété dans le lait maternel à de très faibles concentrations. Aucun effet clinique n'est attendu chez un enfant allaité en raison de la faible excrétion dans le lait maternel et de la faible biodisponibilité. L'allaitement pendant le traitement par Myozyme peut donc être envisagé. Par mesure de précaution, l'interruption de l'allaitement pendant les 24 heures suivant le traitement peut être envisagée.

Fécondité

Les données cliniques sur les effets de l'alpha alglucosidase sont limitées pour évaluer son impact sur la fécondité. Les données précliniques n'ont révélé aucun effet indésirable significatif (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Des réactions associées à la perfusion à type de sensations vertigineuses, somnolence, tremblements et

hypotension ayant été rapportées, il est possible que l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines soit affectée le jour de la perfusion.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Forme infantile de la maladie de Pompe

Dans le cadre des essais cliniques, 39 patients atteints de la forme infantile de la maladie ont été traités par Myozyme pendant plus de trois ans (168 semaines avec une durée médiane de 121 semaines ; voir rubrique 5.1). Les effets indésirables rapportés sont énumérés par classe d'organes dans le tableau 1. Les effets indésirables ont été surtout d'intensité légère à modérée et la plupart sont survenus pendant la perfusion ou pendant les 2 heures qui ont suivi la perfusion (réactions associées à la perfusion, RAP). Des réactions sévères à la perfusion ont été observées, incluant : urticaire, râles, tachycardie, baisse de la saturation en oxygène, bronchospasme, tachypnée, œdème périorbitaire et hypertension.

Forme tardive de la maladie de Pompe

Dans le cadre d'une étude contrôlée versus placebo menée pendant 78 semaines, 90 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, âgés de 10 à 70 ans et randomisés selon un ratio de 2:1 ont été traités par Myozyme ou par placebo (voir rubrique 5.1). Globalement, le nombre de patients présentant des effets indésirables et en particulier des effets indésirables graves était comparable dans les deux groupes de traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des RAP. Les patients traités par Myozyme étaient légèrement plus nombreux que les patients du groupe placebo à présenter des RAP (28 % contre 23 %). Pour la plupart, ces réactions étaient bénignes, d'intensité légère à modérée et ont disparu spontanément. Les effets indésirables rapportés sont énumérés dans le Tableau 1. Les effets indésirables graves rapportés chez 4 patients traités par Myozyme étaient les suivants : angioœdème, gêne thoracique, sensation de gorge serrée, douleur dans la poitrine (non cardiaque) et tachycardie supraventriculaire. Deux de ces patients présentaient des réactions d'hypersensibilité IgE-médiées.

Tableau des effets indésirables

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et effets indésirables rapportés après la mise sur le marché, dans le cadre de programmes d'accès étendus et lors d'essais cliniques non contrôlés, par Classe de Systèmes d'Organes, présentés par catégorie de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Etant donné la faible population de patients, un effet indésirable rapporté chez 2 patients est considéré comme fréquent. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques (avant commercialisation)		Effets indésirables post-commercialisation ⁴
		Forme infantile de la maladie de Pompe ¹	Forme tardive de la maladie de Pompe ²	Formes infantile et tardive de la maladie de Pompe
Affections du système immunitaire	fréquent		Hypersensibilité	
Affections psychiatriques	fréquent	Agitation		
	fréquence indéterminée			Agitation Impatiences
Affections du système nerveux	fréquent	Tremblement	Sensations vertigineuses Paresthésie Céphalées ³	
	fréquence indéterminée			Tremblement Céphalées Somnolence Syncope Sensation de brûlure
Affections oculaires	fréquence indéterminée			Conjonctivite
Affections cardiaques	très fréquent	Tachycardie		
	fréquent	Cyanose		
	fréquence indéterminée			Arrêt cardiaque Bradycardie Tachycardie Cyanose Palpitations
Affections vasculaires	très fréquent	Bouffée congestive		
	fréquent	Hypertension Pâleur	Bouffée congestive	
	fréquence indéterminée			Hypertension Hypotension Vasoconstriction Pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	très fréquent	Tachypnée Toux		
	fréquent		Sensation de gorge serrée	

	fréquence indéterminée			Arrêt respiratoire Apnée Détresse respiratoire Asthme Bronchospasme Sibilants Œdème pharyngé Dyspnée Tachypnée Sensation de gorge serrée Irritation de la gorge Stridor Toux Hypoxie
Affections gastro-intestinales	très fréquent	Vomissements		
	fréquent	Efforts de vomissement Nausées	Diarrhée Vomissement Nausées ³	
	fréquence indéterminée			Douleur abdominale Efforts de vomissement Dyspepsie Dysphagie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	très fréquent	Urticaire Eruptions		
	fréquent	Erythème Eruptions maculo-papuleuses Eruption maculaire Eruptions papuleuses Prurit	Urticaire Eruptions papuleuses Prurit Hyperhidrose	
	fréquence indéterminée			Œdème périorbitaire Livedo réticulaire Augmentation de la sécrétion lacrymale Rash Erythème Hyperhidrose Erythème palmaire Altération transitoire de la couleur cutanée Bulle (ampoule)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	fréquent		Spasmes musculaires Contractions fasciculaires Myalgie	

	fréquence indéterminée			Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	fréquence indéterminée			Syndrome néphrotique Protéïnurie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	très fréquent	Pyrexie		
	fréquent	Irritabilité Frissons	Pyrexie Gêne thoracique Œdème périphérique Gonflement localisé Fatigue ³ Sensation de chaleur	
	fréquence indéterminée			Douleur thoracique Œdème de la face Sensation de chaud Fièvre Frissons Gêne thoracique Irritabilité Froid des extrémités Asthénie Malaise Sensation de froid Douleur au point de perfusion Réaction au niveau du site de perfusion Œdème au site de perfusion Induration au site de perfusion Extravasation au site de perfusion Erythème au site de perfusion Urticaire au site de perfusion Prurit au site de perfusion
Investigations	très fréquent	Saturation en oxygène diminuée		
	fréquent	Fréquence cardiaque augmentée Pression artérielle augmentée Température augmentée	Pression artérielle augmentée	
	fréquence indéterminée			Saturation en oxygène diminuée Fréquence cardiaque augmentée Pression artérielle diminuée

¹ Effets rapportés chez 39 patients atteints de la forme infantile, dans le cadre de 2 études cliniques.

² Effets rapportés chez 60 patients atteints de la forme tardive, dans le cadre d'une étude clinique contrôlée versus placebo.

³ Effets rapportés plus fréquemment dans le groupe placebo que dans le groupe Myozyme, chez les patients atteints de la forme tardive.

⁴ Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché, dans le cadre de programmes d'accès étendus et lors d'essais cliniques non contrôlés.

Description de certains effets indésirables

Un faible nombre de patients (< 1 %) dans le cadre d'essais cliniques et de la commercialisation du produit a développé un choc anaphylactique et/ou présenté un arrêt cardiaque pendant la perfusion de Myozyme, nécessitant des mesures de réanimation. Ces réactions se sont généralement produites peu de temps après le début de la perfusion. Les patients concernés présentaient un cortège de signes et symptômes, essentiellement de nature respiratoire, cardiovasculaire, œdémateuse et/ou cutanée (voir rubrique 4.4).

Il a été observé, chez certains patients traités par l'alpha alglucosidase, des réactions récurrentes sous la forme d'un syndrome pseudo-grippal ou d'une association de symptômes tels que fièvre, frissons, myalgies, arthralgies, douleurs ou fatigue intervenant après la perfusion et qui, généralement, persistent pendant quelques jours. La majorité des patients a été retraitée avec succès par l'alpha alglucosidase à des doses plus faibles et/ou en administrant préalablement des anti-inflammatoires et/ou des corticostéroïdes, et a continué à recevoir son traitement sous une stricte surveillance clinique.

Chez les patients présentant des RAP modérées à sévères ou récurrentes, les anticorps IgE spécifiques à l'alpha alglucosidase ont été recherchés ; plusieurs patients ont été testés positifs dont certains ayant présenté une réaction anaphylactique.

Un syndrome néphrotique et des réactions cutanées sévères, probablement à médiation immunitaire ont été rapportés avec l'alpha alglucosidase, parmi lesquelles des lésions cutanées ulcéreuses et nécrosantes (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques des doses allant jusqu'à 40 mg/kg de poids corporel ont été utilisées. Des RAP sont plus susceptibles de se produire à des doses ou des débits de perfusion supérieurs à ceux recommandés (voir rubrique 4.4).

Symptômes et signes

Les RAP qui ont été rapportées, comprenaient :

- Cyanose, tachycardie, palpitations
- Hypoxie, dyspnée, toux
- Sensations vertigineuses, céphalées, dysgueusie
- Hypertension, bouffée congestive
- Œdème de la langue, vomissement, diarrhée, nausées
- Douleur thoracique, gêne thoracique, sensation de gorge serrée, fièvre, frissons, sensation de froid, érythème au site de perfusion
- Myalgie
- Erythème

Conduite à tenir

En cas de surdosage, le débit de perfusion doit être réduit ou la perfusion temporairement interrompue. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage en alglucosidase alfa. Le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme d'effet indésirable et, si nécessaire, recevoir immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits à visée digestive et métabolique - enzymes
Code ATC : A16AB07.

La maladie de Pompe

La maladie de Pompe est une myopathie d'origine métabolique rare, évolutive et fatale dont l'incidence globale est estimée à 1 pour 40 000 naissances. La maladie de Pompe est aussi appelée maladie de surcharge du glycogène de type II (GSD-II), déficit en maltase acide (DMA) et glycogénose de type II. La maladie de Pompe fait partie des maladies de surcharge lysosomale puisqu'elle est provoquée par le déficit d'une hydrolase lysosomale naturelle, l'alpha-glucosidase acide (GAA) qui dégrade le glycogène lysosomal en glucose. Un déficit de cet enzyme entraîne une accumulation du glycogène dans différents tissus, en particulier dans les muscles cardiaque, respiratoires et squelettiques, entraînant une cardiomyopathie hypertrophique et une faiblesse musculaire progressive dont une altération de la fonction respiratoire.

La présentation clinique de la maladie de Pompe peut être décrite comme un spectre morbide depuis la forme infantile à progression rapide (survenue des symptômes de la maladie de Pompe généralement dans la première année de la vie et une espérance de vie très courte) jusqu'à la forme tardive de progression moins rapide.

La forme d'apparition infantile de la maladie de Pompe est caractérisée par un dépôt massif de glycogène dans le cœur et les muscles squelettiques, se traduisant toujours par une cardiomyopathie à progression rapide, une faiblesse musculaire généralisée et une hypotonie. Le développement moteur est souvent totalement arrêté, ou si des progrès moteurs sont accomplis, ils sont ultérieurement perdus. Le décès intervient généralement en raison d'un arrêt cardiaque et/ou d'une insuffisance respiratoire dans la première année.

Une étude rétrospective de l'histoire naturelle de la maladie de Pompe chez des patients souffrant d'une forme infantile (n = 168) a montré que l'âge médian de survenue des symptômes était de 2,0 mois et que l'âge médian au décès était de 9,0 mois. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont montré des % de survie à l'âge de 12, 24 et 36 mois de respectivement 26 %, 9 % et 7 %.

Une forme atypique de la forme infantile de la maladie de Pompe, de progression plus lente, a été décrite. Elle est caractérisée par une cardiomyopathie moins sévère et par conséquent par une survie plus prolongée.

La forme tardive de la maladie de Pompe se manifeste pendant la petite enfance, l'enfance, l'adolescence ou même à l'âge adulte et progresse beaucoup plus lentement que la forme infantile. En général, elle se caractérise par la présence d'une activité GAA résiduelle suffisante pour prévenir le développement d'une cardiomyopathie, cependant certaines atteintes cardiaques ont été signalées jusqu'à 4 % environ des patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe.

Les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe présentent en général une myopathie progressive, essentiellement des muscles proximaux des ceintures pelvienne et scapulaire, avec une atteinte respiratoire de degré variable, le stade ultime étant un handicap majeur et/ou la nécessité d'une assistance respiratoire. Le délai d'évolution de la maladie est extrêmement variable et imprévisible,

certain patients connaissant une rapide détérioration des fonctions musculaires squelettiques et respiratoires entraînant une perte de la marche et une insuffisance respiratoire, d'autres évoluant moins rapidement et d'autres encore présentant une dissociation dans la progression des atteintes des muscles squelettiques et respiratoires.

Mécanisme d'action

L'hypothèse est que Myozyme restaure l'activité de la GAA lysosomale pour stabiliser ou restaurer les fonctions musculaires cardiaques et squelettiques (y compris les muscles respiratoires). En raison de l'effet de la barrière hémato-méningée et de la taille de l'enzyme, le passage de l'alpha alglucosidase dans le système nerveux central est peu probable.

Efficacité et sécurité clinique

Forme infantile de la maladie de Pompe ; essai clinique mené chez des patients âgés de 6 mois maximum

La tolérance et l'efficacité de Myozyme ont été évaluées dans un essai clinique pivot randomisé, en ouvert, versus contrôles historiques, de 18 patients non ventilés ayant une forme infantile de la maladie, âgés de 6 mois ou moins au début du traitement. La cohorte historique non traitée a été appariée à la population de l'étude pivot et provient d'une étude rétrospective de l'histoire naturelle de la maladie chez des patients (n = 42) atteints d'une forme infantile de la maladie de Pompe. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 20 mg/kg, soit 40 mg/kg une fois toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Après un minimum de 52 semaines, 16 de ces 18 patients ont été inclus dans une étude d'extension afin de recevoir un traitement continu à la même dose pendant une période maximale allant jusqu'à trois ans (150 semaines).

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en vie et sans assistance respiratoire invasive. Toutefois, la survie sans assistance respiratoire invasive n'a pas été enregistrée pour la cohorte historique non traitée et une comparaison de ce critère d'évaluation n'a donc pas été possible. Après 52 semaines de traitement, les 18 patients traités avec Myozyme étaient en vie et 15 d'entre eux l'étaient sans assistance respiratoire invasive alors qu'un seul des 42 patients de la cohorte historique non traitée restait en vie à l'âge de 18 mois. Deux patients sont décédés et n'ont donc pas été inclus dans l'étude de prolongation. Après 104 semaines de traitement, les 16 patients inclus dans l'étude de prolongation étaient en vie et 10 d'entre eux n'avaient pas besoin d'assistance respiratoire invasive. A la fin de l'étude (durée de traitement allant de 60 à 150 semaines selon les patients ; période de suivi de 119 semaines en moyenne), 14 patients sur 16 étaient en vie et 9 patients sur 16 étaient en vie et sans assistance respiratoire invasive. Un patient de plus est décédé à l'issue de l'étude et un autre, après son retrait de l'étude.

La comparaison des courbes de survie depuis le diagnostic par rapport à la cohorte historique non traitée a été réalisée au moyen d'un modèle de régression de Cox. Les patients traités avec Myozyme ont montré une survie prolongée par comparaison à celle de la cohorte historique non traitée (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats du critère d'évaluation de la survie au moyen du modèle de régression de Cox

Patients traités	Comparateur historique de référence	Critère d'évaluation	Risque relatif des effets du traitement	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur p
N = 18	N = 42	Survie	0,05	(0,015 ; 0,147)	<0,0001
Remarque : Les résultats proviennent d'un modèle de régression de Cox qui inclut le traitement comme co-variable dépendant du temps, et aussi l'âge au diagnostic et l'âge à l'apparition des symptômes. Au début du traitement, les sujets étaient âgés de 6 mois maximum.					

Les sujets de la cohorte historique non traitée sont nés en 1993 ou après.

Les indices échocardiographiques de l'amélioration de la cardiomyopathie ont été mesurés par la diminution de la masse ventriculaire gauche (MVG). Après 52 semaines de traitement, la MVG avait diminué par rapport à sa valeur initiale chez les 14 patients dont les données étaient disponibles ; elle se situait dans les limites normales chez 3 des 14 patients. Après la première année de traitement (de 64 à 130 semaines maximum), la MVG avait encore diminué chez 8 patients. Après 104 semaines de traitement, les mesures de la MVG étaient disponibles pour 8 patients ; chez 5 d'entre eux, la MVG avait diminué et se situait dans les limites normales.

Les scores de performance motrice à âge équivalent de l'AIMS (Alberta Infant Motor Scale) faisaient apparaître une amélioration de la fonction motrice au cours de l'étude chez 7 patients sur 18 ; qui pouvaient marcher de manière autonome lors de la dernière évaluation de l'étude (la durée du traitement allant de 52 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 94 semaines en moyenne). La fonction motrice de 4 autres patients s'est améliorée au cours de l'étude, ces patients pouvant s'asseoir de manière autonome lors de la dernière évaluation de l'étude (la durée du traitement allant de 78 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 110 semaines en moyenne) ; néanmoins, ces patients n'avaient pas l'usage fonctionnel de leurs jambes. Les 7 patients restants n'ont montré aucune amélioration cliniquement significative de leur fonction motrice ou bien étaient incapables de maintenir le développement de la fonction motrice acquise et faisaient des mouvements très limités lors de la dernière évaluation de l'étude (la durée du traitement allant de 52 à 142 semaines suivant les patients ; période de suivi de 103 semaines en moyenne).

Après 52 semaines de traitement, 14 patients sur 18 (77,8 %) avaient maintenu ou amélioré leur poids par rapport à l'âge (au-dessus du 3^{ème} percentile) ; 14 patients sur 15 (93,3 %) étaient au-dessus du 3^{ème} percentile pour la taille et 12 sur 15 (80,0 %) étaient au-dessus du 3^{ème} percentile pour le périmètre crânien. Au cours de la deuxième année de traitement, 15 patients sur 17 avaient encore amélioré leurs poids par rapport à l'âge (la durée du traitement allant de 78 à 142 semaines suivant les patients ; période de suivi de 111 semaines en moyenne) ; 10 patients sur 16 avaient encore amélioré leur taille par rapport à l'âge (la durée du traitement allant de 90 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 113 semaines en moyenne) ; 11 patients sur 15 avaient encore amélioré leur périmètre crânien par rapport à l'âge (la durée du traitement allant de 90 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 110 semaines en moyenne). Après 104 semaines de traitement, les 13 patients dont les données étaient disponibles avaient maintenu ou amélioré leur poids par rapport à l'âge (au-dessus du 3^{ème} percentile) ; les 12 patients dont les données étaient disponibles étaient au-dessus du 3^{ème} percentile pour la taille et pour le périmètre crânien.

Les analyses d'efficacité n'ont pas révélé de différences notables entre les 2 groupes posologiques pour ce qui est de la survie, de la survie sans assistance respiratoire invasive, de la survie sans une quelconque assistance respiratoire, de la réduction de la MVG, des améliorations des paramètres de croissance et de l'acquisition des étapes du développement moteur. Sur la base de ces résultats, la dose de 20 mg/kg une fois toutes les 2 semaines est recommandée.

Forme infantile de la maladie de Pompe ; essai clinique mené chez des patients âgés de 6 mois à 3,5 ans

Un deuxième essai clinique ouvert a aussi évalué la tolérance et l'efficacité de Myozyme chez 21 patients essentiellement atteints d'une forme infantile atypique de la maladie de Pompe dont l'âge était compris entre 6 mois et 3,5 ans au début du traitement. Les patients ont reçu 20 mg/kg de Myozyme une fois toutes les deux semaines pendant 52 semaines, à l'exception de 8 patients ayant reçu 40 mg/kg après au moins 26 semaines de traitement. Au bout de 52 semaines, tous les patients ont continué le traitement pendant une période maximale de plus de 3 ans (168 semaines avec une durée médiane de 121 semaines).

Le critère d'évaluation principal de l'essai pivot était la proportion de patients en vie. Après 52 semaines de traitement, 16 patients sur 21 (76,2 %) traités par Myozyme étaient en vie. Après 104 semaines de traitement, 14 patients sur 21 (66,7 %) étaient en vie et 1 patient était en vie mais s'était retiré de l'étude. Ces proportions ont été maintenues jusqu'à la fin de l'étude (la durée du

traitement allant de 1 à 168 semaines suivant les patients ; période de suivi de 109 semaines en moyenne). Dans la cohorte historique non traitée, 5 patients sur 47 (10,6 %) dont les données étaient disponibles étaient en vie à l'âge de 30 mois (2,5 ans).

La survie chez les patients traités a été comparée à celle d'une cohorte historique semblable de sujets non traités au moyen d'un modèle de régression de Cox (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats pour le critère d'évaluation de la survie au moyen du modèle de régression de Cox

Patients traités	Comparateur historique de référence	Critère d'évaluation	Risque relatif des effets du traitement	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur p
N=21	N=48	Survie	0,301	(0,112 ; 0,804)	0,0166
Remarque : Les résultats proviennent d'un modèle de régression de Cox qui inclut le traitement comme co-variable dépendant du temps, et aussi l'âge au diagnostic et l'âge à l'apparition des symptômes. Au début du traitement, les sujets étaient âgés de 6 mois à 3,5 ans. Les sujets de la cohorte historique non traitée sont nés en 1995 ou après.					

Des données supplémentaires d'efficacité ont montré que sur 16 patients qui n'avaient initialement pas d'assistance respiratoire invasive, 7 sont restés dans ce cas après 104 semaines de traitement. Les 9 autres patients, sont soit décédés (5 patients) soit ont dû être placés sous assistance respiratoire invasive (4 patients). Les 5 patients initialement sous assistance respiratoire invasive ont continué à avoir besoin de ventilation tout au long de l'étude (quatre patients ont survécu au-delà de la semaine 104 et un patient est décédé).

Après 52 semaines de traitement, la MVG avait diminué par rapport à sa valeur initiale chez les 12 patients dont les données étaient disponibles ; chez 6 d'entre eux, elle se situait dans les limites normales. Après la première année de traitement (de 58 à 168 semaines), la MVG avait encore diminué chez 9 des 12 patients dont les données étaient disponibles. Après 104 semaines de traitement, les données sur la MVG étaient disponibles pour 10 patients ; chez 9 d'entre eux, la MVG avait diminué et se situait dans les limites normales.

Après 52 semaines de traitement, les scores bruts et les scores de performance motrice à âge équivalent de l'AIMS faisaient apparaître que la fonction motrice de 3 des 8 patients dont les données étaient disponibles s'était améliorée par rapport à sa valeur initiale. La fonction motrice de six des onze patients dont les données étaient disponibles a continué à s'améliorer au-delà de la 52^{ème} semaine (la durée du traitement allant de 58 à 168 semaines suivant les patients ; période de suivi de 121 semaines en moyenne) ; lors de la dernière visite de l'étude, 3 de ces 6 patients étaient ambulatoires, les 3 autres pouvant uniquement s'asseoir. Les 5 autres patients n'ont montré aucune amélioration significative de leur fonction motrice au-delà de la 52^{ème} semaine (la durée du traitement allant de 104 à 168 semaines suivant les patients ; période de suivi de 140 semaines en moyenne) ; lors de la dernière visite, 4 d'entre eux ne montraient aucune aptitude motrice quelle que soit la position évaluée ; le dernier patient pouvait quant à lui uniquement s'asseoir.

L'immense majorité des patients ayant une forme infantile de la maladie de Pompe traités par Myozyme montre une amélioration des fonctions cardiaques ainsi qu'une stabilisation ou des améliorations des paramètres de croissance. En revanche, les réponses des fonctions motrices et respiratoires au traitement ont été plus variables. Les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe qui ont connu des améliorations motrices, avaient initialement une meilleure conservation de la fonction motrice et une plus faible concentration initiale de glycogène dans le quadriceps. Il convient de noter qu'une plus grande proportion de patients ayant de meilleurs résultats moteurs présente une stabilisation ou une amélioration des paramètres de croissance (poids), alors que

la grande majorité des patients, quels que soient leurs résultats moteurs ou les valeurs initiales, présentent une inversion de la cardiomyopathie, mesurée par des variations du score Z de la MVG.

L'ensemble des données suggère qu'un diagnostic et un traitement à un stade précoce de la maladie peuvent être essentiels pour l'obtention de meilleurs résultats chez les patients ayant eu une forme d'apparition infantile de la maladie.

Induction de tolérance immunitaire pour les patients présentant une forme infantile de la maladie de Pompe

L'utilisation de l'ITI et de l'alglucosidase alfa a été évaluée dans un essai clinique et une revue rétrospective des dossiers chez des patients naïfs de TES à l'instauration du traitement par ITI et dans 1 essai clinique des patients recevant déjà de l'alglucosidase alfa au moment de l'instauration de l'ITI.

La revue rétrospective des dossiers médicaux au Duke University Center a identifié 21 patients CRIM-négatifs présentant une forme infantile de la maladie de Pompe, dont 19 patients naïfs de TES au moment de l'instauration de l'ITI. Parmi les 21 patients, 16 ont survécu jusqu'à la fin de cette étude, avec un délai médian de 44,6 mois entre l'initiation du TES et la dernière évaluation (intervalle : 5,7 à 105,47) ; 5 patients sont décédés en raison d'une insuffisance respiratoire et de la progression de la maladie, tous étant naïfs de TES au début du traitement associant TES et ITI. Les patients les plus jeunes diagnostiqués et traités de manière précoce et ayant reçu l'ITI lors de l'instauration du TES montraient une tendance à un meilleur taux de survie que les patients traités avec un schéma thérapeutique similaire à un âge plus avancé. Les données de l'étude ont démontré qu'une ITI prophylactique prévient ou réduit la survenue d'anticorps dirigés contre l'alglucosidase alfa au cours du temps, ce qui peut maintenir le bénéfice clinique du TES et améliorer la survie des patients CRIM-négatifs présentant une forme infantile de la maladie de Pompe.

Forme d'apparition tardive de la maladie de Pompe ; essai clinique pivot

La tolérance et l'efficacité de Myozyme ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 90 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe et âgés de 10 à 70 ans au début du traitement ; tous étaient naïfs au traitement de substitution enzymatique. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 et ont reçu 20 mg/kg de Myozyme (n=60) ou de placebo (n=30) une fois toutes les deux semaines pendant 78 semaines (18 mois).

Les évaluations des critères co-primaires d'efficacité étaient la distance parcourue (en mètres) en 6 minutes (Test de marche de 6 minutes, 6MWT) et la CVF (Capacité Vitale Forcée) en position assise exprimée en pourcentage de la valeur théorique (%). Après 78 semaines, les patients traités par Myozyme ont présenté une amélioration de la distance parcourue, telle que mesurée par le 6MWT, et une stabilisation de la fonction pulmonaire, telle que mesurée par la CVF (% de la valeur théorique) par rapport aux patients traités par placebo. La distance parcourue en 6 minutes a augmenté selon une médiane de 15,0 mètres chez les patients traités par Myozyme et diminué selon une médiane de 7,5 mètres chez les patients traités par placebo, indiquant un effet statistiquement significatif du traitement par Myozyme comparé à celui par placebo ($p=0,0283$). La CVF (% de la valeur théorique) a évolué selon une médiane de 0,0 chez les patients traités par Myozyme et diminué selon une médiane de 3 % chez les patients traités par placebo, indiquant un effet thérapeutique statistiquement significatif ($p=0,0026$). Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Changements intervenus par rapport aux valeurs initiales : résultats d'efficacité dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
Distance parcourue (en mètres) lors du test de marche de 6 minutes			
Valeur initiale avant traitement	Moyenne ± DS Médiane	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Semaine 78/Dernière observation	Moyenne ± DS Médiane	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Changements intervenus entre la visite initiale et la Semaine 78/Dernière observation*	Moyenne ± DS Médiane	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Test de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valeur p	0,0283	
Capacité vitale forcée (pourcentage de la valeur théorique)			
Valeur initiale avant traitement	Moyenne ± DS Médiane	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Semaine 78/Dernière observation	Moyenne ± DS Médiane	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Changements intervenus entre la visite initiale et la Semaine 78/Dernière observation	Moyenne ± DS Médiane	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Test de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valeur p	0,0026	
*Un patient pour lequel aucune donnée n'était disponible après la visite initiale a été exclu des analyses.			

Forme tardive de la maladie de Pompe ; autres essais cliniques et analyses

Quatre essais cliniques ouverts indépendants comprenant un seul bras traité par Myozyme ont été conduits à l'initiative des investigateurs :

- Une étude au Pays-Bas ayant inclus 102 patients atteints de la forme tardive avec une durée médiane de suivi de 5 ans (60 mois) ;
- Une étude en Italie ayant inclus 74 patients atteints de la forme tardive avec une durée de suivi allant jusqu'à 48 mois ;
- Une étude en Allemagne ayant inclus 38 patients atteints de la forme tardive avec une durée de suivi de 36 mois ;
- Une étude au Pays-Bas ayant inclus 69 patients atteints de la forme tardive avec une durée médiane de suivi de 23 mois.

Ces quatre études utilisant Myozyme ont suggéré une stabilisation ou une amélioration de la fonction motrice et une stabilisation de la fonction pulmonaire, jusqu'à 5 ans dans l'étude menée au Pays-Bas chez 102 patients atteints de forme tardive.

Dans l'étude menée au Pays-Bas précédemment décrite, portant sur 69 patients atteints de la forme tardive, Myozyme a montré une amélioration de la force musculaire. Cependant, la fonction musculaire s'améliorait uniquement chez les patients ne nécessitant pas de fauteuil roulant et les patients présentant une faiblesse musculaire moins prononcée.

L'amélioration de la force musculaire a été confirmée jusqu'à 5 ans dans l'étude menée au Pays-Bas chez 102 patients atteints de forme tardive.

Dans deux autres essais cliniques ouverts menés avec Myozyme avec une durée de suivi de 24 mois, dix patients sévères atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (altération motrice modérée à

sévère et ventilation assistée) ont montré une réponse variable lors de l'évaluation des fonctions motrice et respiratoire, principalement sous forme d'une amélioration modeste (AGLU03105, AGLU04107).

Un essai clinique en ouvert a évalué la tolérance et l'efficacité de Myozyme chez 5 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe dont l'âge était compris en début de traitement entre 5 et 15 ans (AGLU02804). Les patients ont reçu 20 mg/kg de Myozyme une fois toutes les deux semaines pendant 26 semaines. Tous les patients se déplaçaient sans assistance et tous sauf un n'ont pas eu besoin d'une forme quelconque de ventilation assistée (1 patient a nécessité une assistance respiratoire nocturne non invasive). Parmi les trois patients dont l'atteinte pulmonaire était significative à la baseline (pourcentage de capacité vitale forcée (CVF) en position assise compris entre 58 et 67 %), deux ont montré des améliorations cliniquement significatives de la CVF en position assise (entre +11,5 et +16 %) en semaine 26. L'évaluation de la fonction motrice a donné des résultats disparates.

Dix patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe à un stade avancé (c'est-à-dire 10/10 en fauteuil roulant et 9/10 sous respirateur) âgés de 9 à 54 ans, ont été traités dans des programmes d'accès étendu au traitement avec 20-40 mg/kg d'alpha alglucosidase une fois toutes les 2 semaines selon des durées variables comprises entre 6 mois et 2,5 ans. Les bénéfices respiratoires observés chez les patients ont inclus une amélioration cliniquement significative de la CVF de 35 % chez un patient et des réductions significatives du nombre d'heures de ventilation assistée nécessaires chez 2 patients. Les bénéfices du traitement sur la fonction motrice, y compris une récupération d'aptitudes motrices perdues, ont été observés chez certains patients. Un seul patient a pu s'affranchir du fauteuil roulant. Dans ce groupe de patients, la réponse motrice observée a également été variable.

Forme tardive de la maladie de Pompe ; résultats déclarés par les patients

L'enquête Pompe de l'International Pompe Association (IPA)/Erasmus Medical Center (Pays-Bas) a évalué l'impact de Myozyme sur plusieurs résultats de patients recueilli annuellement :

- Myozyme a significativement réduit le risque de dépendance au fauteuil roulant : à tout moment au cours du suivi, la dépendance au fauteuil roulant était moins probable chez les patients traités atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe que chez les patients non traités (hazard ratio : 0,36 [IC à 95% 0,17 ; 0,75] dans l'étude incluant 198 patients éligibles avec un suivi médian de 5 ans). Aucun effet sur l'assistance respiratoire n'a été démontré dans cette étude.
- Après 3 ans de traitement par Myozyme chez 163 patients adultes, le score moyen sur l'échelle de gravité de la fatigue (FSS) s'est significativement amélioré de 0,13 point par an ($p < 0,001$), indiquant que le traitement a contribué à réduire la fatigue dans cette étude. Avant le traitement par Myozyme (suivi médian jusqu'à 4 ans), le score moyen sur l'échelle de gravité de la fatigue était stable à environ 5,3 points.
- Myozyme a permis des améliorations et une stabilisation de la qualité de vie liée à la santé ainsi que la participation de 174 patients adultes avec un suivi médian de 4 ans (intervalle : 0,5-8) avant et pendant le traitement.
 - o Après avoir diminué avant le traitement (-0,73 point par an (p/an) ; [IC à 95% -1,07 ; -0,39]), l'évaluation de la composante physique du questionnaire de santé SF36, rapportée par les patients de l'enquête s'est améliorée lors des deux premières années de traitement par Myozyme (1,49 p/an ; [IC à 95% 0,76 ; 2,21]) et est restée stable par la suite.
 - o Après avoir diminué avant le traitement (-0,49 p/an ; [IC à 95% -0,64 ; -0,34]), l'échelle de handicap de Rotterdam à 9 items (RHS) s'est stabilisée sous Myozyme (-0,02 p/an ; [IC à 95% -0,17 ; 0,13]).

Enfin, dans l'étude prospective sur 5 ans menée au Pays-Bas incluant 102 patients adultes atteints de forme tardive de la maladie de Pompe, l'impact du traitement par Myozyme sur les activités de la vie quotidienne a été mesuré par l'échelle Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT). En comparaison à l'inclusion, le score R-PACT s'est amélioré de 3,6% ($p=0,004$) après 5 ans de traitement, montrant l'effet bénéfique de Myozyme chez ces patients.

Registre Pompe

Les professionnels de la santé sont encouragés à enregistrer les patients qui ont un diagnostic de la maladie de Pompe à www.registrynxt.com. Les données des patients seront collectées de façon anonyme dans ce Registre. Les objectifs du « Registre Pompe » visent à améliorer la compréhension de la maladie de Pompe et à surveiller les patients et leur réponse au traitement enzymatique substitutif dans le temps, avec le but ultime d'améliorer les résultats cliniques de ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Forme infantile de la maladie de Pompe

Dans un essai pivot incluant 18 patients, la pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a été évaluée chez 15 patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (tous âgés de moins de 6 mois au début du traitement) qui ont reçu des doses de 20 mg/kg ou de 40 mg/kg d'alpha alglucosidase en perfusion de respectivement 4 à 6,5 heures.

Distribution et élimination

Après la première et la sixième perfusion de Myozyme, les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) ont été comprises entre 178,2 et 263,7 $\mu\text{g/ml}$ pour les deux posologies, respectivement de 20 mg/kg et de 40 mg/kg. L'aire moyenne sous la courbe concentration plasmatique-temps (AUC_{∞}) a été comprise entre 977,5 et 1 872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pour les posologies de 20 mg/kg et de 40 mg/kg. La clairance plasmatique moyenne (CL) a été de 21,4 ml/h/kg et le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) a été de 66,2 ml/kg pour les deux posologies avec une faible variabilité entre sujets, respectivement 15 % et 11 %. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ($t_{1/2}$) a été de 2,75 heures pour les deux groupes posologiques.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique était proportionnelle à la dose et n'a pas changé dans le temps.

La pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a aussi été évaluée dans un essai distinct sur 21 patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (tous âgés de 6 mois à 3,5 ans au début du traitement) qui ont reçu des doses de 20 mg/kg d'alpha alglucosidase. Chez 12 patients dont les données sont disponibles, les valeurs AUC_{∞} et C_{max} ont été environ équivalentes à celles observées pour le groupe posologique à 20 mg/kg de l'essai pivot. La $t_{1/2}$ d'approximativement 2 à 3 heures a aussi été similaire dans ce groupe de patients.

Forme tardive de la maladie de Pompe

La pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a été évaluée dans un essai chez 5 patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive âgés de 6 à 15 ans qui ont reçu 20 mg/kg d'alpha alglucosidase une fois toutes les 2 semaines. Il n'y a pas eu de différence dans le profil pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase chez ces jeunes patients atteints de la forme tardive de la maladie comparée à celui de patients atteints de la forme infantile de la maladie.

La pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a été étudiée dans le cadre d'une analyse de population de 32 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, âgés de 21 à 70 ans, participant à l'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, et ayant reçu 20 mg/kg de Myozyme une fois toutes les deux semaines. Les valeurs AUC et C_{max} étaient similaires aux visites des semaines 0, 12 et 52, indiquant que la pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase n'était pas temps-dépendant (Tableau 5).

Distribution et élimination

Tableau 5 : Pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase après administration d'une dose unique et après 12 et 52 semaines de traitement

Paramètre	Semaine 0	Semaine 12	Semaine 52
C _{max} (µg/ml)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC _∞ (µg•h/ml)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (ml/h/kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
V _{ss} (ml/kg)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
Demi-vie (h)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

Les données montrant que les anticorps IgG anti-alpha alglucosidase ont affecté la pharmacocinétique sont limitées. Une clairance moyenne supérieure, une AUC_∞ moyenne inférieure et une C_{max} moyenne inférieure ont été observées chez 5 patients testés positifs à l'inhibition de l'absorption cellulaire de l'enzyme. Toutefois, il n'existe aucun rapport apparent entre l'inhibition de l'absorption et les critères co-primaires d'efficacité (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'Homme sur la base d'études de tolérance pharmacologique et d'études de toxicité à doses uniques ou répétées classiques. Aucune anomalie significative sur le développement embryofœtal n'a été observée au cours d'une étude embryofœtale chez la souris et le lapin et aucune anomalie significative n'a été observée au cours d'une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez la souris. Dans l'étude de développement embryofœtal chez le lapin, après l'administration de Myozyme (10-40 mg/kg/jour) associée à l'administration de diphénhydramine, une augmentation liée au traitement a été observée dans l'incidence d'avortements et d'accouchements précoces. Ces effets étaient attribuables en partie à la toxicité maternelle, dans la mesure où une diminution significative de la consommation alimentaire et de prise de poids ont été observées.

L'administration de 40 mg/kg de Myozyme par voie intraveineuse une fois tous les deux jours chez la souris, associée à l'administration de diphénhydramine pendant la période de l'organogenèse jusqu'à la lactation, a entraîné une augmentation de la mortalité de la progéniture pendant la période de lactation. Aucun autre effet n'a été observé sur les paramètres évalués, y compris sur les observations cliniques et la prise de poids corporel des petits de la génération F1. En outre, il n'y a eu aucun effet sur la maturation sexuelle, l'apprentissage ou la mémoire, ou la capacité à produire une autre génération pour les souris de la génération F1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
 Phosphate monosodique monohydraté (E339)
 Phosphate disodique heptahydraté (E339)
 Polysorbate 80 (E433)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8 °C lorsque le produit est conservé à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 mg de poudre en flacon (verre de type 1), muni d'un bouchon (butyle siliconé) et d'un sertissage (aluminium) avec un opercule de type « flip-off » (plastique). Boîtes de 1, 10 ou 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Myozyme doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables, puis dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et administré par perfusion intraveineuse. La reconstitution et la dilution doivent être réalisées conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier en ce qui concerne l'asepsie.

En raison de la nature protéique du produit, la formation de particules peut se produire dans la solution reconstituée et dans les poches de perfusion finales. En conséquence, un filtre en ligne à faible pouvoir de fixation protéique, de 0,2 micron doit être utilisé pour l'administration. Il a été démontré que l'emploi d'un filtre en ligne de 0,2 micron retient les particules visibles sans entraîner de perte apparente de protéine ni d'activité.

Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction de la posologie (mg/kg) de chaque patient et sortir les flacons nécessaires du réfrigérateur afin de leur permettre d'atteindre la température ambiante (environ 30 minutes). Chaque flacon de Myozyme est exclusivement à usage unique.

Utiliser une technique aseptique

Reconstitution

Reconstituer chaque flacon de 50 mg de Myozyme avec 10,3 ml d'eau pour préparations injectables. Ajouter lentement l'eau pour préparations injectables goutte à goutte sur la paroi du flacon et non directement sur le lyophilisat. Incliner et rouler doucement chaque flacon. Ne pas inverser, retourner, ni secouer le flacon. Le volume reconstitué est de 10,5 ml contenant 5 mg/ml de Myozyme et apparaît comme une solution transparente incolore à jaune pâle qui peut contenir des particules sous forme de brins fins ou de filaments translucides. Vérifier immédiatement l'absence de particules étrangères et de coloration anormale dans les flacons reconstitués. Si à l'examen immédiat des particules étrangères autres que celles décrites ci-dessus sont observées ou si la solution présente une coloration anormale, ne pas l'utiliser. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 6,2.

Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons (voir ci-dessous).

Dilution

Une fois reconstitué comme décrit ci-dessus, la solution reconstituée du flacon contient 5 mg d'alpha alglucosidase par ml. Le volume reconstitué permet le prélèvement précis de 10,0 ml (équivalent à 50 mg) de chaque flacon. Celui-ci doit alors être encore dilué comme suit : prélever lentement la solution reconstituée de chaque flacon jusqu'à obtenir le volume pour la dose du patient. La

concentration finale recommandée d'alpha alglucosidase dans les poches de perfusion est comprise entre 0,5 mg/ml et 4 mg/ml. Retirer l'air à l'intérieur de la poche de perfusion. Retirer aussi un volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) qui sera remplacé par un volume équivalent de Myozyme reconstitué. Injecter lentement le Myozyme reconstitué directement dans la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Retourner doucement ou masser la poche de perfusion pour mélanger la solution diluée. Ne pas secouer ni agiter excessivement la poche de perfusion.

La solution de perfusion finale doit être administrée aussi tôt que possible après la préparation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi B.V.,
Paasheuvelweg 25,
1105 BP, Amsterdam,
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/333/001-003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 mars 2006

Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 21 février 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Genzyme Corporation 45, 51, 76, 74 et 80 New York Avenue, Framingham,
MA 01701, Etats-Unis
Genzyme Flanders, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgique

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Genzyme Ireland Limited., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne du médicament;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque;
- lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque état membre dans lequel l'alpha alglucosidase est commercialisé, tous les professionnels de santé (PDS) qui sont habilités à prescrire, dispenser et administrer l'alpha alglucosidase reçoivent le matériel éducatif suivant qui sera diffusé par les organismes professionnels :

- Le guide d'information de sécurité d'emploi pour les PDS
- Le guide de perfusion à domicile destiné aux PDS

Le guide d'information de sécurité d'emploi (GIS) pour les professionnels de santé contient les éléments clés suivants :

- Le matériel éducationnel destiné à aider les PDS à la gestion des risques identifiés en matière de sécurité : réactions associées à la perfusion incluant l'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques, avec ou sans développement d'anticorps IgG et IgE; réactions à médiation immunitaire et immunogénicité menant à une perte de réponse (titres d'anticorps élevés et soutenus et/ou anticorps neutralisants);
- Recommandations en matière de tests :
 - Le prélèvement d'un échantillon de sérum avant la première perfusion est fortement incité.
 - Les titres d'immunoglobulines G (IgG) doivent être régulièrement contrôlés et un dosage des anticorps anti-médicament (AAM) IgG doit être envisagé si les patients ne répondent au traitement.
 - Les patients traités peuvent faire l'objet d'une recherche d'anticorps inhibiteurs s'ils présentent une diminution du bénéfice clinique malgré la poursuite du traitement par Myozyme.
 - Des tests immunologiques axés sur les événements indésirables, incluant les AAM IgG et immunoglobulines E (IgE), doivent être envisagés pour les patients présentant un risque de réactions allergiques.
 - Des tests immunologiques axés sur les événements indésirables doivent également être envisagés chez les patients qui présentent des réactions associées à la perfusion (RAP) modérées/sévères ou récurrentes évoquant des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques.
- Modalités pratiques du service de tests et détails des contacts :
 - Description des services concernant les tests proposés : tests disponibles, indication pour les tests, type d'échantillon, fréquence des tests, temps de prélèvement.
 - Procédure de test : diagramme résumant les principales étapes pour les PDS ayant recours au service d'immunosurveillance.

Le guide de perfusion à domicile destiné aux PDS contient les informations de sécurité clés suivantes pour aider les PDS (qui prescrivent et/ou administrent Myozyme) à prendre en charge les patients recevant Myozyme à domicile :

- **Informations destinées aux PDS prescrivant Myozyme :**
 - Exigences et organisation de la perfusion à domicile, dont l'équipement, la prémédication et les traitements d'urgence
 - Critères pour déterminer l'éligibilité à la perfusion à domicile
- **Informations destinées aux PDS administrant Myozyme :**
 - Évaluation médicale du patient avant l'administration de la perfusion à domicile
 - Exigences et organisation de la perfusion à domicile, dont l'équipement, la prémédication et les traitements d'urgence.
 - Détails sur la préparation et l'administration de Myozyme, incluant toutes les étapes de préparation, reconstitution, dilution et administration.
 - Informations sur les signes et symptômes liés aux réactions associées à la perfusion et les actions recommandées pour la gestion des effets indésirables (EI) lorsque les symptômes apparaissent.

Guide de perfusion à domicile destiné au patient/soignant

Le guide patient/soignant contient les informations de sécurité clés suivantes :

- Informations sur les signes et symptômes liés aux RAP et les actions recommandées pour la gestion des EI lorsque les symptômes apparaissent.
- Un journal de perfusion qui peut être utilisé pour enregistrer les perfusions et y documenter toutes les RAP liées au produit, incluant les réactions allergiques de type hypersensibilité avant, pendant ou après la perfusion.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Myozyme 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Alpha alglucosidase

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient 50 mg d'alpha alglucosidase

Après reconstitution, la solution contient 5 mg/ml d'alpha alglucosidase et après dilution, la concentration varie de 0,5 mg à 4 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Mannitol (E421)

Phosphate monosodique monohydraté (E339)

Phosphate disodique heptahydraté (E339)

Polysorbate 80 (E433)

Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon

poudre pour solution à diluer pour perfusion.

10 flacons

poudre pour solution à diluer pour perfusion.

25 flacons

poudre pour solution à diluer pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Après dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2° C et 8° C, lorsque le produit est conservé à l'abri de la lumière.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2° C et 8° C).

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé doit être éliminé.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Myozyme 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Alpha alglucosidase
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 mg

6. AUTRES

A conserver au réfrigérateur (entre 2° C et 8° C).
Sanofi B.V. - Pays-Bas

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Myozyme 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Alpha alglucosidase

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Myozyme et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Myozyme ?
3. Comment vous administre-t-on Myozyme ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Myozyme ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Myozyme et dans quel cas est-il utilisé ?

Myozyme est utilisé dans le traitement des adultes, enfants et adolescents de tous âges ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe.

Les personnes atteintes de la maladie de Pompe présentent de faibles niveaux d'une enzyme appelée alpha-glucosidase. Cette enzyme aide l'organisme à contrôler les niveaux de glycogène (un type de glucide). Le glycogène fournit de l'énergie à l'organisme ; mais ses niveaux de glycogène peuvent devenir trop élevés chez les personnes atteintes de la maladie de Pompe.

Myozyme contient une enzyme artificielle appelée alpha alglucosidase – cette enzyme peut se substituer à l'enzyme naturelle qui est en quantité insuffisante chez les personnes atteintes de la maladie de Pompe.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Myozyme ?

Ne prenez jamais Myozyme :

Si vous avez eu des réactions allergiques (d'hypersensibilité) à l'alpha alglucosidase ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ayant mis en jeu votre pronostic vital et si la réadministration du médicament s'est soldée par un échec. Les symptômes de réaction allergique mettant en jeu le pronostic vital incluent, sans s'y limiter, une pression artérielle basse, une fréquence cardiaque très rapide, des difficultés respiratoires, des vomissements, un œdème du visage, des éruptions urticariennes ou un rash.

Avertissements et précautions

Si vous êtes traité(e) par Myozyme, vous pouvez avoir une réaction associée à la perfusion pendant l'administration du médicament ou dans les heures qui suivent la perfusion. Cette réaction comprend différents symptômes tels qu'une pression artérielle basse, une gêne dans la poitrine, un serrement de la gorge, un œdème du visage, des lèvres ou de la langue (angioœdème), une urticaire, des sensations vertigineuses, un rash, une démangeaison de la peau, des nausées, des vomissements, une toux et un bronchospasme (voir rubrique 4 pour l'ensemble des réactions associées à la perfusion).

Une réaction associée à la perfusion peut parfois s'avérer très sévère. Si vous présentez une telle réaction, vous devez **en informer immédiatement votre médecin**. Il se peut que vous ayez besoin de recevoir une prémédication en prévention d'une éventuelle réaction allergique (p. ex., des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes) ou afin de faire baisser la fièvre (antipyrétiques). Au cours d'études cliniques, des médecins ont utilisé des médicaments diminuant les défenses immunitaires en vue de réduire la production d'anticorps anti-Myozyme. Comme vous êtes atteint(e) de la maladie de Pompe, vous présentez un risque de développer des infections graves au niveau des voies respiratoires ou des poumons. L'utilisation de ces médicaments pour réduire le système immunitaire peut encore augmenter ce risque.

Si vous constatez des lésions ulcéreuses sévères sur votre peau, veuillez en informer votre médecin. Si vous présentez un œdème des membres inférieurs ou un œdème généralisé, veuillez en informer votre médecin. Ce dernier doit envisager l'arrêt de Myozyme et mettre en place un traitement médical approprié. Votre médecin devra évaluer les risques et les bénéfices d'une nouvelle administration de Myozyme.

Autres médicaments et Myozyme

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

L'expérience sur l'utilisation de Myozyme chez les femmes enceintes est limitée. Myozyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité. Informez votre médecin si vous allaitez. L'expérience est limitée et suggère que Myozyme passe dans le lait maternel en très petites quantités. Aucun effet sur le nourrisson allaité n'est attendu. Par conséquent, l'allaitement pendant le traitement peut être envisagé. Toutefois, vous pouvez discuter avec votre médecin de la nécessité d'interrompre l'allaitement par mesure de précaution pendant les 24 heures qui suivent chaque dose de Myozyme. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Soyez prudent lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des machines juste après une perfusion de Myozyme, car vous pouvez ressentir des sensations vertigineuses, une somnolence, des tremblements et/ou une pression artérielle basse.

Myozyme contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

3. Comment Myozyme est-il administré ?

Myozyme vous sera administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Pompe.

La dose administrée est basée sur votre poids. La posologie recommandée de Myozyme est de 20 mg par kg de poids corporel administrés toutes les 2 semaines.

Perfusion à domicile

Votre médecin peut envisager les perfusions de Myozyme à domicile si vous tolérez bien vos perfusions. Si vous présentez un effet indésirable pendant une perfusion de Myozyme, le membre du personnel de perfusion à domicile peut arrêter la perfusion et instaurer un traitement médical approprié.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La posologie recommandée de Myozyme est identique chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent.

Instructions pour un bon usage

Myozyme est administré au moyen d'un système de goutte-à-goutte dans une veine (par perfusion intraveineuse). Le médicament est fourni sous la forme d'une poudre qui doit être mélangée à de l'eau stérile avant l'administration.

Si vous avez reçu plus de Myozyme que vous n'auriez dû

Si vous avez reçu Myozyme à une dose ou un débit de perfusion supérieur à celui recommandé, vous pouvez présenter des réactions associées à la perfusion. Une telle réaction peut inclure des symptômes tels que :

- La peau et les lèvres deviennent bleues en raison d'un manque d'oxygène dans les tissus du corps, accélération du rythme cardiaque, palpitations
- Difficultés respiratoires, toux
- Sensations vertigineuses, maux de tête, perturbation du goût
- Pression artérielle haute, bouffée de chaleur
- Gonflement de la langue, vomissement, diarrhée, sensation de mal être (nausées)
- Douleur dans la poitrine, gêne thoracique, sensation de gorge serrée, fièvre, frissons, sensation de froid, rougeur au site de perfusion
- Douleurs musculaires
- Rougeur de la peau

Si vous présentez une telle réaction, vous devez en informer immédiatement votre médecin (voir rubrique 2). Le débit de votre perfusion sera réduit ou la perfusion sera interrompue, et, le cas échéant, vous pourrez recevoir un traitement correctif.

Si vous oubliez de prendre Myozyme

Si vous avez oublié une perfusion, veuillez prendre contact avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables se manifestent principalement lors de l'administration du médicament ou peu après (« réactions associées à la perfusion »). Certains effets secondaires associés à la perfusion sont graves ou mettent en jeu le pronostic vital. Des réactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital, incluant des réactions allergiques généralisées très sévères et un choc anaphylactique, ont été rapportées chez certains patients. Les symptômes de ces réactions comprennent une pression artérielle basse, une fréquence cardiaque très rapide, des difficultés respiratoires, des vomissements, un œdème du visage, des lèvres ou de la langue, des éruptions urticariennes ou un rash. Des effets secondaires liés à la perfusion sont apparus chez certains patients sous la forme de symptômes pseudo-grippaux qui ont persisté quelques jours après la fin de la perfusion.

Par conséquent, si vous venez à manifester une telle réaction, vous devez en **informer immédiatement votre médecin**. Ce dernier pourrait être amené à vous prescrire une prémédication en prévention d'une éventuelle réaction allergique (p. ex., des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes) ou pour faire baisser la fièvre (antipyrétiques).

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 patient sur 10

- Urticaire
- Eruption sur la peau
- Accélération du rythme cardiaque
- Bouffées de chaleur (visage)
- Fièvre

- Toux
- Augmentation du rythme respiratoire
- Vomissements
- Faible taux d'oxygène dans le sang

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- Pâleur
- Pression artérielle augmentée
- Coloration bleutée de la peau
- Frissons
- Agitation
- Tremblements
- Maux de tête
- Picotements
- Douleur ou réaction locale au site de perfusion
- Sensations vertigineuses
- Irritabilité
- Démangeaisons de la peau
- Haut-le-cœur
- Œdème du visage, gonflement de la gorge ou gonflement simultané et sévère du visage, de la gorge et de la langue résultant d'une réaction allergique grave
- Gonflement des bras et des jambes
- Nausées
- Gêne thoracique
- Sensation de gêne dans la gorge
- Diarrhée
- Fatigue
- Douleurs musculaires
- Contractions musculaires
- Lésions ulcéreuses sévères de la peau
- Rougeurs sur la peau

Fréquence indéterminée : la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

- Œdème autour des yeux
- Asthme
- Bruits respiratoires anormaux, y compris sifflement
- Difficultés respiratoires (y compris essoufflement)
- Refroidissement des extrémités (p. ex., les mains et les pieds)
- Pression artérielle basse ou diminuée
- Rétrécissement des vaisseaux sanguins entraînant un ralentissement de la circulation sanguine
- Constriction soudaine des bronches empêchant l'entrée et la sortie d'air dans les poumons (bronchospasme)
- Sensation de chaleur
- Sensation de froid
- Sensation de mal être général (malaise)
- Sensation de faiblesse
- Somnolence
- Évanouissement
- Sensation de brûlure
- Augmentation de la sudation
- Larmoiments
- Peau marbrée
- Impatiences
- Respiration sifflante

- Irritation de la gorge
- Manque d'oxygène dans les tissus du corps
- Diminution du rythme cardiaque
- Arrêt cardiaque
- Un rythme cardiaque fort qui peut être rapide ou irrégulier (palpitations)
- Douleur dans la poitrine (non cardiaque)
- Inflammation de l'œil et la paupière
- Douleur abdominale
- Indigestion
- Difficultés à avaler
- Douleur articulaire
- Arrêt temporaire ou soudain de la respiration
- Perte de protéines dans les urines
- Syndrome néphrotique : œdème des membres inférieurs, œdème généralisé et perte de protéines dans les urines
- Gonflement et épaississement de la peau au niveau du site de perfusion en cas de diffusion du produit en dehors des vaisseaux sanguins
- Rougeur des paumes
- Décoloration transitoire de la peau
- Rougeur au niveau du site de perfusion
- Eruption cutanée avec démangeaisons (urticaire) au niveau du site de perfusion
- Démangeaisons au site de perfusion
- Ampoule (bulle)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Myozyme ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, lorsque le produit est conservé à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Myozyme ?

- La substance active est l'alpha alglucosidase. Un flacon contient 50 mg d'alpha alglucosidase. Après reconstitution, la solution contient 5 mg d'alpha alglucosidase par ml et après dilution, la concentration varie de 0,5 mg à 4 mg/ml.

- Les autres composants sont :

- mannitol (E421)
- phosphate monosodique monohydraté (E339)
- phosphate disodique heptahydraté (E339)
- polysorbate 80 (E433)

Qu'est-ce que Myozyme et contenu de l'emballage extérieur

Myozyme est une poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon (50 mg/flacon). Chaque boîte contient 1, 10 ou 25 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La poudre est blanche à blanchâtre. Après reconstitution, c'est une solution transparente incolore à jaune pâle qui peut contenir des particules. La solution reconstituée doit être diluée.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP, Amsterdam, Pays-Bas

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Magyarország

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

България

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

Malta

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

Česká republika

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

Nederland

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

Danmark

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

Norge

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

Deutschland

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

Österreich

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Polska

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

Ελλάδα

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

Portugal

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

España

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

România

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

France

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

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Κύπρος

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Mode d'emploi – reconstitution, dilution et administration

Myozyme doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables puis dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %). Il doit ensuite être administré par perfusion intraveineuse. La reconstitution et la dilution doivent être effectuées en conformité avec les Règles de Bonnes Pratiques Cliniques, en particulier pour le respect des conditions d'asepsie.

En raison de la nature protéique du produit, des particules peuvent se former dans la solution reconstituée et dans les poches de perfusion finales. Par conséquent, un filtre en ligne à faible liaison protéique de 0,2 micron devra être utilisé lors de l'administration. Il a été démontré que l'utilisation d'un tel filtre permettait de supprimer les particules visibles sans entraîner de perte apparente de protéine ni d'activité.

Etablir le nombre de flacons à reconstituer en fonction du régime thérapeutique (mg/kg) du patient et sortir les flacons nécessaires du réfrigérateur afin de leur permettre d'atteindre la température ambiante (pendant environ 30 minutes). Chaque flacon de Myozyme est à usage unique.

Utiliser une technique aseptique**• Reconstitution**

Reconstituer chaque flacon de 50 mg de Myozyme avec 10,3 ml d'eau pour préparations injectables à l'aide d'une seringue présentant un diamètre d'aiguille égal ou inférieur au calibre 20 gauges. Ajouter lentement l'eau pour préparations injectables goutte à goutte sur la paroi du flacon et non directement sur le lyophilisat. Incliner et rouler doucement chaque flacon. Ne pas inverser, retourner, ni secouer le flacon. Le volume reconstitué est de 10,5 ml contenant 5 mg/ml d'enzyme et apparaît comme une solution transparente, incolore à jaune pâle qui peut contenir des particules sous forme de brins fins ou de filaments translucides. Vérifier immédiatement l'absence de particules étrangères et de coloration anormale dans les flacons reconstitués. Si à l'examen immédiat des particules étrangères sont observées autres que celles décrites plus haut ou si la solution présente une coloration anormale, ne pas l'utiliser. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 6,2.

Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons (voir ci-dessous).

- **Dilution**

Une fois reconstituée comme indiqué ci-dessus, la solution reconstituée dans le flacon contient 5 mg/ml d'alpha alglucosidase. Le volume reconstitué permet le prélèvement précis de 10,0 ml (équivalent à 50 mg) de chaque flacon. On doit alors diluer comme suit : Prélever lentement la solution reconstituée de chaque flacon jusqu'à obtenir le volume pour la dose du patient à l'aide d'une seringue présentant un diamètre d'aiguille égal ou inférieur à 20 gauges. La concentration finale recommandée d'alpha alglucosidase dans les poches de perfusion est comprise entre 0,5 mg/ml et 4 mg/ml. Retirer l'air à l'intérieur de la poche de perfusion. Retirer également un volume égal de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), qui sera remplacé par du Myozyme reconstitué. Injecter lentement le Myozyme reconstitué directement dans la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Retourner doucement ou masser la poche de perfusion pour mélanger la solution diluée. Ne pas secouer ni agiter excessivement la poche de perfusion.

La solution de perfusion finale doit être administrée aussi tôt que possible après la préparation.

Les produits non utilisés ou les déchets doivent être détruits conformément aux réglementations locales.

- **Administration**

Il est recommandé de commencer l'administration de la solution diluée dans les trois heures. Le délai total entre la reconstitution et la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures.

La posologie recommandée pour Myozyme est de 20 mg/kg de poids corporel administrés toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse.

L'administration des perfusions doit être progressive. Il est recommandé de commencer la perfusion par un débit de 1 mg/kg/h et d'augmenter graduellement de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes en l'absence de RAP (réactions associées à la perfusion) jusqu'à un débit maximal de 7 mg/kg/h.