

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myozyme 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een flacon bevat 50 mg alglucosidase-alfa.

Na reconstitutie bevat de oplossing 5 mg alglucosidase-alfa* per ml en na verdunning varieert de concentratie van 0,5 mg tot 4 mg/ml.

*Humaan zure α -glucosidase wordt geproduceerd in Chinese hamster ovariumcellen (CHO) met behulp van recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Myozyme is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangings therapie (ERT = Enzyme Replacement Therapy) bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe (zure α -glucosidase-deficiëntie).

Myozyme is geïndiceerd voor volwassen en pediatrische patiënten van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met Myozyme dient onder toezicht van een arts te staan die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe of andere aangeboren stofwisselings- of neuromusculaire ziekten.

Dosering

De aanbevolen dosering van alglucosidase-alfa is 20 mg/kg lichaamsgewicht, eens in de 2 weken toegediend.

De reactie van de patiënt op de behandeling dient regelmatig te worden gecontroleerd op basis van een uitgebreide evaluatie van alle klinische manifestaties van de ziekte.

Pediatrische patiënten en ouderen

Er zijn geen aanwijzingen dat speciale aandacht gegeven moet worden wanneer Myozyme wordt toegediend aan pediatrische patiënten van alle leeftijden of ouderen.

Patiënten met nier- en leverbeschadiging

De veiligheid en werkzaamheid van Myozyme zijn niet geëvalueerd bij patiënten met nier- of leverbeschadiging en er bestaan geen specifieke doseringsaanbevelingen voor deze patiënten.

Wijze van toediening

Myozyme dient als een intraveneus infuus te worden toegediend.

Infusies dienen stapsgewijs te worden toegediend. Het verdient aanbeveling het infuus te starten op een snelheid van 1 mg/kg/uur en geleidelijk iedere 30 minuten te verhogen met 2 mg/kg/uur als er geen tekenen zijn van infusiegerelateerde bijwerkingen (IAR's), tot een maximumsnelheid van 7 mg/kg/uur is bereikt. IAR's worden in rubriek 4.8 beschreven.

Thuisinfusie

Infusie van Myozyme thuis kan worden overwogen voor patiënten die hun infusies goed verdragen en gedurende een paar maanden geen voorgeschiedenis hebben van matige of ernstige IAR's. De beslissing om bij een patiënt thuisinfusie toe te passen, moet worden genomen na beoordeling en aanbeveling door de behandelend arts.

De infrastructuur, middelen en procedures voor thuisinfusie, inclusief training, moeten worden vastgesteld en beschikbaar zijn voor de zorgverlener. Thuisinfusie moet worden gecontroleerd door een zorgverlener die altijd beschikbaar moet zijn tijdens de thuisinfusie en gedurende een bepaalde tijd na de infusie.

De dosis en infusiesnelheid moeten constant blijven terwijl u thuis bent en mogen niet worden gewijzigd zonder toezicht van een zorgverlener.

De behandelend arts en/of verpleegkundige moeten de juiste informatie geven aan de patiënt en/of zorgverlener voordat de thuisinfusie wordt gestart.

Indien de patiënt tijdens de thuisinfusie bijwerkingen ondervindt, dient het infusieproces onmiddellijk te worden gestopt, waarna passende medische behandeling dient te worden gestart (zie rubriek 4.4).

Daaropvolgende infusies moeten mogelijk plaatsvinden in een ziekenhuis of in een gepaste omgeving voor poliklinische zorg totdat een dergelijke bijwerking niet langer aanwezig is.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Levensbedreigende overgevoeligheid (anafylactische reactie) voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, wanneer hernieuwde toediening van het middel (*rechallenge*) niet succesvol was (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid/anafylactische reacties

Bij patiënten met de infantiel-verworven en de laat-verworven ziekte van Pompe zijn tijdens de infusie met Myozyme ernstige en levensbedreigende anafylactische reacties, zoals anafylactische shock, gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Aangezien zich ernstige infusie-gerelateerde reacties kunnen voordoen, dienen geschikte medisch ondersteunende maatregelen, waaronder apparatuur voor cardiopulmonale resuscitatie, direct beschikbaar te zijn wanneer Myozyme wordt toegediend. Als zich ernstige overgevoeligheid of anafylactische reacties voordoen, dient de onmiddellijke beëindiging van de infusie met Myozyme overwogen te worden en dient een geschikte medische behandeling ingezet te worden. De huidige medische normen voor een spoedeisende behandeling van anafylactische reacties dienen in acht genomen te worden.

Infusiegerelateerde bijwerkingen

Bij ongeveer de helft van de patiënten die deelnamen aan klinisch onderzoek naar de infantiel-verworven ziekte van Pompe die met Myozyme werden behandeld, en bij 28% van de patiënten die met Myozyme werden behandeld in een klinisch onderzoek naar de laat-verworven ziekte van Pompe, traden infusiegerelateerde bijwerkingen op, gedefinieerd als elke gerelateerde bijwerking die tijdens de infusie of in de uren na de infusie optreedt. Sommige reacties waren ernstig van aard (zie rubriek 4.8). Er werd een trend waargenomen bij patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe die met een hogere dosis (40 mg/kg) behandeld werden, dat deze meer symptomen van infusiegerelateerde bijwerkingen ontwikkelden. Patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe die hoge IgG-antilichaamtiteren ontwikkelen, lijken een grotere kans te hebben op het optreden van meer frequente infusiegerelateerde bijwerkingen. Infusiegerelateerde bijwerkingen traden echter op ongeacht de antilichaamtiteren. Patiënten die ten tijde van de Myozyme-infusie een acute ziekte (bv. pneumonie) hebben, lijken een grotere kans te hebben op infusiegerelateerde bijwerkingen. Voorafgaand aan de toediening van Myozyme dient de klinische toestand van de patiënt zorgvuldig beoordeeld te worden. Patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd en alle infusiegerelateerde bijwerkingen, vertraagde reacties en eventuele immunologische reacties dienen te worden gerapporteerd aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Patiënten die infusiegerelateerde bijwerkingen (en in het bijzonder anafylactische reacties) hebben ondervonden dienen behoedzaam behandeld te worden wanneer Myozyme opnieuw toegediend wordt (zie rubriek 4.3 en 4.8). Milde bijwerkingen van voorbijgaande aard vereisen geen medische behandeling of beëindiging van de infusie. De meeste bijwerkingen kunnen effectief bestreden worden door de infusiesnelheid te verlagen, de infusie tijdelijk te onderbreken of een voorbehandeling die gewoonlijk bestaat uit een oraal antihistaminicum en/of antipyretica en/of corticosteroïden. Infusiegerelateerde bijwerkingen kunnen te allen tijde tijdens de Myozyme-infusie optreden of tot 2 uur daarna en doen zich vaker voor bij hogere infusiesnelheden.

Bij patiënten in de late fase van de ziekte van Pompe kan de hart- en ademhalingsfunctie gecompromitteerd zijn, waardoor ze een hoger risico lopen op ernstige complicaties van infusiegerelateerde reacties. Deze patiënten dienen derhalve tijdens de toediening van Myozyme nauwkeurig gevolgd te worden.

Immunogeniteit

Het effect van IgG-antilichaamvorming op veiligheid en werkzaamheid is beoordeeld in klinische onderzoeken en post-marketingervaring. In klinisch onderzoek ontwikkelde een meerderheid van de patiënten IgG-antilichamen tegen alglucosidase-alfa en seroconversie deed zich meestal voor binnen 3 maanden na de start van de behandeling. Daarom zal de ontwikkeling van IgG-antilichamen naar verwachting optreden bij de meeste patiënten die met Myozyme worden behandeld. Over het geheel genomen werd er geen correlatie waargenomen tussen het begin van infusiegerelateerde bijwerkingen en het moment van de vorming van IgG-antilichamen. Infusiegerelateerde bijwerkingen kunnen optreden bij alle niveaus van antilichaamtiteren, maar er werd een trend waargenomen voor frequentere infusiegerelateerde bijwerkingen met hogere titers van IgG-antilichaam. De klinische impact op de werkzaamheid is multifactorieel, maar de ontwikkeling van hoge en aanhoudende IgG-antilichaamtiteren is een bijdragende factor.

Betreffende IOPD werd bij patiënten die werden behandeld met een hogere dosis (40 mg/kg) waargenomen dat ze hogere IgG-antilichaamtiteren ontwikkelden. Bovendien is aangetoond dat de status van kruisreactief immunologisch materiaal (Cross Reactive Immunologic Material, CRIM) verband houdt met immunogeniciteit en de respons van patiënten op enzymvervangings therapieën. Negatieve CRIM-status, die aangeeft dat er geen endogeen enzym wordt gedetecteerd, is een risicofactor voor het ontwikkelen van hoge en aanhoudende IgG-antilichaamtiteren. Dit risico is hoger bij CRIM-negatieve patiënten versus CRIM-positieve patiënten en draagt bij aan een slecht resultaat. Hoge en aanhoudende IgG-antilichaamtiteren kwamen echter ook voor bij een beperkt aantal CRIM-positieve patiënten, over het algemeen met zeer laag endogeen enzym.

Met betrekking tot LOPD-patiënten vertoonde de meerderheid stabilisatie of afname van antilichaamtiteren in de loop van de tijd. De ontwikkeling van hoge en aanhoudende IgG-

antilichaamtiters komt niet vaak voor bij LOPD-patiënten. De impact van IgG-antilichamen is dus beperkter voor LOPD-patiënten.

IgG-antilichaamtiters moeten worden gecontroleerd op basis van klinisch fenotype. De afname van een serummonster bij baseline voorafgaand aan de eerste infusie wordt sterk aangeraden. Voor IOPD-patiënten wordt regelmatige controle tijdens het eerste jaar van de behandeling (bijvoorbeeld om de 3 maanden) voorgesteld en daaropvolgende controle afhankelijk van klinische resultaten en niveau van antilichaamtiters. Voor LOPD-patiënten moet de ontwikkeling van antilichamen binnen 6 maanden worden beoordeeld en moet de daaropvolgende controle als klinisch gerechtvaardigd worden beoordeeld op basis van veiligheids- en werkzaamheidsoverwegingen.

Patiënten bij wie overgevoeligheidsreacties optreden, kunnen ook worden getest op IgE-antilichamen tegen alglucosidase-alfa en andere mediators van anafylaxie. Patiënten die IgE-antilichamen ontwikkelen tegen alglucosidase-alfa lijken een verhoogd risico te hebben op het optreden van infusiegerelateerde bijwerkingen wanneer Myozyme opnieuw wordt toegediend (zie rubriek 4.8). Deze patiënten dienen daarom nog zorgvuldiger in de gaten te worden gehouden tijdens de toediening van Myozyme. Bij sommige IgE-positieve patiënten kon Myozyme met succes opnieuw worden toegediend door een lagere infusiesnelheid en een lagere aanvangsdosis te gebruiken. De behandeling met Myozyme kon bij deze patiënten onder nauwgezet klinisch toezicht worden voortgezet.

Immuungemedieerde reacties

Ernstige cutaneuze reacties, mogelijk immuungemedieerd, werden gerapporteerd bij alglucosidase-alfa, waaronder ulceratieve en necrotiserende huidlaesies (zie rubriek 4.8). Nefrotisch syndroom werd geconstateerd bij een paar patiënten met de ziekte van Pompe die werden behandeld met alglucosidase-alfa en die hoge IgG-antilichaamtiters hadden (≥ 102.400) (zie rubriek 4.8). Nierbiopsie bij deze patiënten toonde immuuncomplexafzetting aan. Patiënten verbeterden na onderbreking van de behandeling. Het verdient daarom aanbeveling om periodiek urineonderzoek te doen bij patiënten met hoge IgG-antilichaamtiters.

Patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd voor klachten en symptomen van systemische immuungemedieerde reacties met betrekking tot de huid en andere organen tijdens het gebruik van alglucosidase-alfa. Indien immuungemedieerde reacties optreden, dient de onmiddellijke beëindiging van de toediening van alglucosidase-alfa te worden overwogen en dient een geschikte medische behandeling te worden ingezet. De risico's en voordelen van het opnieuw toedienen van alglucosidase-alfa na een immuungemedieerde reactie dienen te worden overwogen. Bij sommige patiënten was hernieuwde toediening van het middel (*rechallenge*) succesvol en bij deze patiënten kon de behandeling met alglucosidase-alfa onder nauwgezet klinisch toezicht worden voortgezet.

Immunomodulatie

Immunogeniciteitsgegevens uit klinische onderzoeken en gepubliceerde literatuur bij CRIM-negatieve patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe (IOPD) suggereren dat de toediening van een immuuntolerantie-inductie (ITI)-regime bij alglucosidase-alfa-naïeve patiënten (profylactisch ITI) doeltreffend kan zijn in het voorkomen of verminderen van de ontwikkeling van High Sustained Antibody Titre (HSAT) tegen alglucosidase-alfa. Gegevens van een klein aantal patiënten met HSAT, met of zonder remmende activiteit, toonden een beperkt ITI-behandelingseffect. Betere behandelingsresponsen werden waargenomen bij jongere patiënten met minder gevorderde ziekte die profylactisch ITI ontvingen vóór de ontwikkeling van HSAT, wat suggereert dat vroege aanvang met ITI kan leiden tot verbeterde klinische resultaten. ITI-regimes moeten mogelijk worden afgestemd op individuele patiëntbehoeften (zie rubriek 5.1).

Patiënten met de ziekte van Pompe lopen risico op respiratoire infecties als gevolg van de progressieve effecten van de ziekte op de ademhalingspijpen. Patiënten met de ziekte van Pompe die met immunosuppressiva werden behandeld, lopen mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige infecties; waakzaamheid wordt aanbevolen. Fatale en levensbedreigende respiratoire infecties werden bij enkele van deze patiënten waargenomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Aangezien alglucosidase-alfa een recombinant humaan eiwit is, is het een onwaarschijnlijke kandidaat voor cytochroom P450 gemedieerde geneesmiddeleninteracties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van alglucosidase-alfa bij zwangere vrouwen. Onderzoeken met dieren hebben reproductietoxiciteit uitgewezen (zie rubriek 5.3). Myozyme mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met alglucosidase-alfa noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Beperkte gegevens suggereren dat alglucosidase alfa in zeer lage concentraties in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er wordt geen klinisch effect verwacht bij een pasgeborene die borstvoeding krijgt, vanwege de lage overdracht in de moedermelk en de slechte biologische beschikbaarheid. Daarom kan borstvoeding tijdens de behandeling met Myozyme worden overwogen. Als voorzorgsmaatregel kan een onderbreking van de borstvoeding gedurende de eerste 24 uur na de behandeling worden overwogen.

Vruchtbaarheid

Er zijn te beperkte klinische gegevens over de effecten van alglucosidase-alfa op de vruchtbaarheid om de impact te beoordelen. Uit preklinische gegevens blijken geen aanzienlijke bijwerkingen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen.

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Omdat duizeligheid, slaperigheid, tremor en hypotensie zijn gemeld als infusiegerelateerde bijwerking, kan dit op de dag van de infusie van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Infantiel-verworven ziekte van Pompe

Bij klinisch onderzoek zijn 39 patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe ruim drie jaar (168 weken, met een mediaan van 121 weken, zie rubriek 5.1) met Myozyme behandeld. Bijwerkingen die bij ten minste 2 patiënten werden gerapporteerd, staan per systeem/orgaanklasse vermeld in tabel 1. De bijwerkingen waren meestal licht tot matig van aard en deden zich in bijna alle gevallen tijdens de infusie of binnen 2 uur na de infusie voor (infusiegerelateerde bijwerkingen). Ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen waaronder urticaria, rhonchi, tachycardie, verlaagde zuurstofsaturatie, bronchospasmen, tachypneu, periorbitaal oedeem en hypertensie zijn gerapporteerd.

Laat-verworven ziekte van Pompe

In een 78 weken durend gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek werden 90 patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe, tussen de 10 en 70 jaar oud, met Myozyme of een placebo behandeld, in een verhouding van 2:1 (zie rubriek 5.1). Over het geheel genomen was het aantal patiënten bij wie bijwerkingen c.q. ernstige bijwerkingen optraden vergelijkbaar tussen de twee groepen. Bijwerkingen die het vaakst werden waargenomen, waren infusiegerelateerde bijwerkingen. In de Myozyme-groep trad bij een iets hoger aantal patiënten een infusiegerelateerde bijwerking op dan in de placebo-groep (28% vs. 23%). Het merendeel van deze bijwerkingen was niet ernstig, mild tot matig van aard en ging spontaan weer over. Bijwerkingen die bij ten minste 2 patiënten optraden, zijn vermeld in tabel 1.

Ernstige bijwerkingen die bij 4 patiënten optraden die met Myozyme werden behandeld, waren: angio-oedeem, onaangenaam gevoel op de borst, beklemd gevoel in de keel, niet-cardiale pijn op de borst en supraventriculaire tachycardie. Bij 2 van deze patiënten ging het hierbij om een door IgE veroorzaakte overgevoeligheidsreactie.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1: Bijwerkingen (gerapporteerd bij ten minste 2 patiënten) en bijwerkingen die zijn gemeld in het kader van post-marketing gegevens, uitgebreide toegangsprogramma's en niet-gecontroleerde klinische studies, per systeem/orgaanklasse, gerangschikt naar frequentiegroep: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$), zeer zelden ($<1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) Vanwege het kleine aantal patiënten wordt een bijwerking die is gerapporteerd bij 2 patiënten geclassificeerd als 'vaak'. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking (voorkeursterm) | | Overige bijwerkingen ⁴ |
|--|-------------|--|---|--|
| | | Infantiel-verworven ziekte van Pompe ¹ | Laat-verworven ziekte van Pompe ² | Infantiel-verworven en laat-verworven ziekte van Pompe |
| Immuunsysteemaandoeningen | vaak | | Overgevoeligheid | |
| Psychische stoornissen | vaak | Agitatie | | |
| | niet bekend | | | Agitatie Rusteloosheid |
| Zenuwstelselaandoeningen | vaak | Tremor | Duizeligheid Paresthesie Hoofdpijn ³ | |
| | niet bekend | | | Tremor Hoofdpijn Slaperigheid Syncope Branderig gevoel |
| Oogaandoeningen | niet bekend | | | Conjunctivitis |
| Hartaandoeningen | zeer vaak | Tachycardie | | |
| | vaak | Cyanose | | |
| | niet bekend | | | Hartstilstand Bradycardie Tachycardie Cyanose Palpitaties |
| Bloedvataandoeningen | zeer vaak | Blozen | | |
| | vaak | Hypertensie Bleekheid | Blozen | |
| | niet bekend | | | Hypertensie Hypotensie Vasoconstrictie Bleekheid |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | zeer vaak | Tachypneu Hoesten | | |
| | vaak | | Beklemd gevoel in de keel | |
| | niet bekend | | | Ademhalingsstilstand Apneu Ademhalingsmoeilijkheden Astma Bronchospasmen Piepen Farynx-oedeem Kortademigheid Tachypneu Beklemd gevoel in de keel |

| | | | | |
|--|-------------|--|---|--|
| | | | | Irritatie van de keel Stridor Hoesten Hypoxie |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | zeer vaak | Braken | | |
| | vaak | Kokhalzen Misselijkheid | Diarree Braken Misselijkheid ³ | |
| | niet bekend | | | Buikpijn Kokhalzen Dyspepsie Dysfagie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | zeer vaak | Urticaria Huiduitslag | | |
| | vaak | Erytheem Maculopapulaire huiduitslag Maculaire huiduitslag Papulaire huiduitslag Pruritus | Urticaria Papulaire huiduitslag Pruritus Hyperhidrosis | |
| | niet bekend | | | Zwelling rond de ogen Livedo reticularis Toegenomen tranenvloed Huiduitslag Erytheem Hyperhidrosis Palmair erytheem Voorbijgaande verkleuring van de huid Blaar |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en | vaak | | Spierspasmen Spiertrekkingen Myalgie | |
| | niet bekend | | | Gewrichtspijn |
| Nier- en urinewegaandoeningen | niet bekend | | | Nefrotisch syndroom Proteïnurie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | zeer vaak | Pyrexie | | |
| | vaak | Prikkelbaarheid Koude rillingen | Pyrexie Onaangenaam gevoel op de borst Perifeer oedeem Plaatselijke zwelling Vermoeidheid ³ Warm gevoel | |
| | niet bekend | | | Pijn op de borst Gezichtsoedeem Warm gevoel Pyrexie Koude rillingen Onaangenaam gevoel op de borst |

| | | | | |
|-------------|-------------|--|---------------------|--|
| | | | | Prikkelbaarheid Perifere kou Asthenie Malaise Het koud hebben Pijn op infusieplaats Reactie infusieplaats Zwelling ter hoogte van de infusieplaats Verharding ter hoogte van de infusieplaats Extravasatie ter hoogte van de infusieplaats Erytheem op de infusieplaats Urticaria op de infusieplaats Pruritus op de infusieplaats |
| Onderzoeken | zeer vaak | Afname van de zuurstofsaturatie | | |
| | vaak | Verhoogde hartfrequentie Verhoogde bloeddruk Verhoogde lichaamstemperatuur | Verhoogde bloeddruk | |
| | niet bekend | | | Afname van de zuurstofsaturatie Snellere hartslag Verlaagde bloeddruk |

¹ Bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij 39 patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe in

² klinische onderzoeken.

² Bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij 60 patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe in een placebogecontroleerd klinisch onderzoek.

³ Bijwerkingen die vaker zijn gerapporteerd in de placebo-groep dan in de Myozyme-groep bij patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe.

⁴ Overige bijwerkingen die zijn gemeld in het kader van post-marketing gegevens, uitgebreide toegangsprogramma's en niet-gecontroleerde klinische studies.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij enkele patiënten (<1%) die deelnamen aan klinisch onderzoek of die het geneesmiddel op recept kregen voorgeschreven, trad een anafylactische shock en/of een hartstilstand op tijdens de infusie met Myozyme. In deze gevallen moesten levensreddende maatregelen worden getroffen. Meestal traden dergelijke reacties kort na het begin van de infusie op. De patiënten hadden een constellatie van een aantal specifieke verschijnselen en symptomen die voornamelijk van respiratoire, cardiovasculaire, oedemateuze en/of cutaneuze aard waren (zie rubriek 4.4).

Terugkerende bijwerkingen zoals griepachtige verschijnselen of een combinatie van verschijnselen als koorts, rillingen, myalgie, artralgie, pijn of vermoeidheid, die optreden na de infusie en gewoonlijk een paar dagen duren, zijn waargenomen bij enkele patiënten onder behandeling met alglucosidase-alfa. De meeste patiënten hebben de behandeling met alglucosidase-alfa met succes hervat met een lagere dosering en/of na voorbehandeling met anti-inflammatoire middelen en/of corticosteroïden en hebben de behandeling onder streng klinisch toezicht voortgezet.

Patiënten met matige tot ernstige of terugkerende infusiegerelateerde bijwerkingen zijn geëvalueerd op de aanwezigheid van voor alglucosidase-alfa specifieke IgE-antilichamen; sommige patiënten testten positief, waaronder enkele reageerden met een anafylactische reactie.

Nefrotisch syndroom alsmede ernstige cutaneuze reacties, mogelijk immuungemedieerd, werden gerapporteerd bij gebruik van alglucosidase-alfa, waaronder ulceratieve en necrotiserende huidlaesies (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn doses tot 40 mg/kg lichaamsgewicht gebruikt. De kans op IAR's is groter bij hogere dosis- of infusiesnelheden dan aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Klachten en verschijnselen

Er zijn IAR's gemeld, waaronder:

- cyanose, tachycardie, palpitaties
- hypoxie, dyspneu, hoesten
- duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie
- hypertensie, blozen
- tongoedeem, braken, diarree, misselijkheid
- pijn op de borst, ongemak op de borst, beklemd gevoel in de keel, koorts, koude rillingen, het koud hebben, erytheem op de infusieplaats,
- myalgie
- erytheem

Management

In geval van overdosering moet de infusiesnelheid worden verlaagd of moet de infusie tijdelijk worden onderbroken. Er is geen bekend specifiek antidotum voor overdosering met alglucosidase alfa. De patiënt moet worden gecontroleerd op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en, indien nodig, onmiddellijk passende symptomatische behandeling toegediend krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige spijsverteringskanaal en stofwisselingsproducten, enzymen.
ATC-code: A16AB07

Ziekte van Pompe

De ziekte van Pompe is een zeldzame, progressieve en fatale metabole myopathie met een geschatte wereldwijde incidentie van 1 op de 40.000 geboorten. Andere namen voor de ziekte van Pompe zijn glycogeenstapelingsziekte type II (GSD-II), zure maltasedeficiëntie (AMD) en glycogenose type II. De ziekte van Pompe behoort tot de lysosomale stapelingsziekten, omdat de ziekte veroorzaakt wordt door een tekort aan natuurlijk voorkomend lysosomale hydrolase, zure α -glucosidase (GAA) dat lysosomaal glycogeen afbreekt tot glucose. Een tekort aan dit enzym leidt tot de opeenhoping van glycogeen in verschillende weefsels, met name hart-, ademhalings- en skeletspieren; dit heeft de ontwikkeling van hypertrofe cardiomyopathie en progressieve spierzwakte, inclusief belemmering van de ademhalingsfunctie, tot gevolg.

De klinische presentatie van de ziekte van Pompe kan beschreven worden als een spectrum dat varieert van een snel voortschrijdende infantiel-verworven vorm (de symptomen van de ziekte van Pompe manifesteren zich meestal in het eerste levensjaar en een zeer korte levensverwachting) tot een minder snel voortschrijdende laat-verworven vorm.

De infantiel-verworven vorm van de ziekte van Pompe wordt gekarakteriseerd door een omvangrijke afzetting van glycogeen in de hart- en skeletspieren, die altijd resulteert in een snel voortschrijdende cardiomyopathie, algemene spierzwakte en hypotonie. De motorische ontwikkeling komt in de meeste gevallen volledig tot stilstand; als er al motorische mijlpalen bereikt zijn, raken deze vervolgens weer verloren. Overlijden is meestal het gevolg van hartfalen en/of ademhalingsinsufficiëntie voor de leeftijd van één jaar bereikt is.

In een retrospectief onderzoek van het natuurlijk beloop bij patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe (n=168), manifesteerden de eerste symptomen zich op de mediane leeftijd van 2,0 maanden; de mediane leeftijd bij overlijden was 9,0 maanden. Kaplan-Meier overlevingsfrequenties na 12, 24 en 36 maanden waren respectievelijk 26%, 9% en 7%.

Er is een atypische vorm van de infantiel-verworven ziekte van Pompe beschreven, die zich langzamer ontwikkelt, en die gekarakteriseerd wordt door minder ernstige cardiomyopathie en dientengevolge een langere overleving.

De laat-verworven vorm van de ziekte van Pompe manifesteert zich bij zuigelingen, jongeren, adolescenten of zelfs volwassenen en schrijdt aanzienlijk minder snel voort dan de infantiel-verworven vorm. De laat-verworven vorm wordt gewoonlijk gekarakteriseerd door de aanwezigheid van voldoende residuele GAA-activiteit om de ontwikkeling van cardiomyopathie te voorkomen, hoewel bij ongeveer 4% van de patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe melding is gemaakt van enige hartaandoeningen.

Patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe vertonen progressieve myopathie, hoofdzakelijk van de proximale spieren in de bekken- en schoudergordel met wisselende betrokkenheid van de ademhaling, die uiteindelijk tot verregaande invaliditeit en/of beademing leidt. Het verloop van de voortschrijding van de ziekte is uiterst variabel en niet voorspelbaar; sommige patiënten vertonen een snelle achteruitgang van de functie van de skelet- en ademhalingspierspiers die tot bewegingsverlies of respiratoire insufficiëntie leidt, terwijl anderen minder snel achteruit gaan en bij weer anderen houdt de progressie van de betrokkenheid van de skelet- en de ademhalingspierspiers ongelijke tred.

Werkingsmechanisme

Het wordt voorondersteld dat Myozyme de lysosomale GAA-activiteit herstelt, waardoor de functie van hart- en skeletspieren gestabiliseerd of hersteld wordt (inclusief de ademhalingspierspiers). Door de bloed-hersenbarrière en de afmeting van het enzym is het onwaarschijnlijk dat α -glucosidase-alfa opgenomen wordt in het centrale zenuwstelsel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Infantiel-verworven ziekte van Pompe; klinisch onderzoek bij patiënten van 6 maanden of jonger
De veiligheid en werkzaamheid van Myozyme is geëvalueerd in een gerandomiseerd, open label, pivotal onderzoek met 18 niet-beademde patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe die bij het begin van de behandeling 6 maanden of jonger waren, vergeleken met een historische controlegroep. Het onbehandelde historische cohort kwam overeen met de populatie van het pivotal onderzoek en was afgeleid van een retrospectieve studie naar het natuurlijk beloop (n = 42) bij patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe. Patiënten werden gerandomiseerd en kregen gedurende een periode van 52 weken eens in de 2 weken 20 mg/kg of 40 mg/kg. Na een behandelingsperiode van ten minste 52 weken werden 16 van deze 18 patiënten opgenomen in een vervolgonderzoek, waarbij de behandeling met dezelfde dosis gedurende een periode van maximaal drie jaar (150 weken) werd voortgezet.

Het primaire eindpunt was het aantal patiënten dat in leven was en geen invasieve beademing behoeft. In het onbehandelde historische cohort werd de overleving zonder invasieve beademing echter niet gedocumenteerd; het is dan ook niet mogelijk de resultaten voor dit eindpunt te vergelijken. Na een behandeling van 52 weken waren alle 18 patiënten die met Myozyme behandeld werden in leven en 15 van de 18 patiënten waren in leven zonder invasieve beademing, terwijl slechts 1 van de 42 patiënten in het onbehandelde historische cohort in leven was op een leeftijd van 18 maanden. Twee patiënten overleden en namen niet deel aan het vervolgonderzoek. Na een behandeling van 104 weken waren alle 16 patiënten die deelnamen aan het vervolgonderzoek in leven en 10 van deze 16 patiënten behoeften geen invasieve beademing. Aan het eind van het onderzoek (waarbij de duur van de behandeling per patiënt varieerde van 60 tot 150 weken met een gemiddelde nacontroleperiode van 119 weken) waren 14 van de 16 patiënten in leven en 9 van de 16 patiënten waren in leven en behoeften geen invasieve beademing. Er overleed nog een patiënt na beëindiging van het onderzoek en een tweede patiënt overleed na terugtrekking uit het onderzoek.

Op basis van een Cox-regressieanalyse van de proportionele risico's werden de overlevingscurven vanaf het tijdstip waarop de ziekte werd vastgesteld vergeleken met het onbehandelde historische cohort. Patiënten die met Myozyme waren behandeld bleken langer te overleven dan de patiënten in een onbehandeld historisch cohort (zie tabel 2).

Tabel 2: Resultaten voor onderzoekseindpunt 'overleving' volgens het Cox-regressiemodel

| Behandelde patiënten | Historische referentiegroep | Eindpunt | Risicoverhouding behandelingseffect | 95% betrouwbaarheidsinterval | p-waarde |
|---|-----------------------------|------------|-------------------------------------|------------------------------|----------|
| N=18 | N=42 | Overleving | 0,05 | (0,015; 0,147) | <0,0001 |
| Opmerking: de resultaten zijn gebaseerd op een Cox-regressieanalyse van de proportionele risico's, waarbij de behandeling als een over tijd variërend covariaat meegenomen werd; de analyse bevat tevens de leeftijd ten tijde van de diagnose en de leeftijd op het moment dat de symptomen zich manifesteerden. Patiënten waren 6 maanden of jonger op het moment dat de behandeling werd gestart. Patiënten in het onbehandelde historische cohort waren in 1993 of later geboren. | | | | | |

Echocardiografische indices voor cardiomyopathie verbeterden zoals gemeten in een afname van linker ventrikelmassa (LVM). Na een behandeling van 52 weken was er bij alle 14 patiënten van wie gegevens beschikbaar waren sprake van een afname van LVM ten opzichte van de uitgangswaarde en bij 3 van de 14 patiënten lag de LVM binnen de normaalwaarden. Na het eerste jaar (64 tot 130 weken) van de behandeling nam de LVM verder af bij 8 patiënten. Na een behandeling van 104 weken waren er van 8 patiënten LVM-gegevens beschikbaar en bij 5 van deze patiënten was de LVM afgenomen en binnen de normaalwaarden.

Bij 7 van de 18 patiënten trad tijdens het onderzoek een verbetering op van de motorische functies, gemeten aan de hand van leeftijd-equivalente motorfunctiescores op de Alberta Infant Motor Scale (AIMS). Deze patiënten konden tijdens de laatste test in het kader van het onderzoek zelfstandig lopen (de duur van de behandeling varieerde per patiënt van 52 tot 130 weken met een gemiddelde nacontroleperiode van 94 weken). Ook bij 4 andere patiënten trad tijdens het onderzoek een verbetering op van de motorische functies. Zij konden bij de laatste test in het kader van het onderzoek zelfstandig zitten (de duur van de behandeling varieerde per patiënt van 78 tot 130 weken met een gemiddelde nacontroleperiode van 110 weken), hoewel zij hun benen niet goed konden gebruiken. Bij de overige 7 patiënten was geen sprake van een klinisch significante verbetering van de motorische functies of hielden de verbeteringen niet aan. Tijdens de laatste test in het kader van het onderzoek bleken zij slechts over een zeer beperkte motoriek te beschikken (de duur van de behandeling varieerde per patiënt van 52 tot 142 weken met een gemiddelde nacontroleperiode van 103 weken).

Na een behandeling van 52 weken bleek bij 14 van de 18 patiënten (77,8%) sprake te zijn van een handhaving of verbetering van het percentiel voor gewicht ten opzichte van leeftijd (boven het derde percentiel), bij 14 van de 15 patiënten (93,3%) lag de lengte boven het derde percentiel en bij 12 van de 15 patiënten (80,0%) lag de hoofdomtrek boven het derde percentiel. In het tweede jaar van de behandeling was er bij 15 van de 17 patiënten sprake van een verdere verbetering van het percentiel voor gewicht ten opzichte van leeftijd (de duur van de behandeling varieerde per patiënt van 78 tot 142 weken met een gemiddelde nacontroleperiode van 111 weken), bij 10 van de 16 patiënten was het percentiel voor lengte ten opzichte van leeftijd verder verbeterd (de duur van de behandeling varieerde van 90 tot 130 weken met een gemiddelde nacontroleperiode van 113 weken) en bij 11 van de 15 patiënten was het percentiel voor de hoofdomtrek ten opzichte van leeftijd verder verbeterd (de duur van de behandeling varieerde van 90 tot 130 weken met een gemiddelde nacontroleperiode van 110 weken). Na een behandeling van 104 weken, was er bij alle 13 patiënten van wie gegevens beschikbaar waren sprake van een handhaving of verbetering van het percentiel voor gewicht ten opzichte van leeftijd (boven het derde percentiel) en bij alle 12 patiënten van wie gegevens beschikbaar waren lag de lengte boven het derde percentiel en bij alle 12 patiënten van wie gegevens beschikbaar waren lag de hoofdomtrek boven het derde percentiel.

Een analyse van de werkzaamheid vertoonde geen significant verschil tussen de 2 doseringsgroepen met betrekking tot overleving, overleving zonder invasieve beademing, overleving zonder enige vorm van beademing, afname in LVM, winst in groeiparameters en verwerving van motorische mijlpalen. Op basis van deze resultaten wordt een dosis van 20 mg/kg eenmaal per 2 weken aanbevolen.

Infantiel-verworven ziekte van Pompe; klinisch onderzoek bij patiënten van 6 maanden tot 3,5 jaar oud
In een tweede open-label klinisch onderzoek werd de veiligheid en werkzaamheid van Myozyme geëvalueerd bij 21 patiënten met een voornamelijk atypische vorm van de infantiel-verworven ziekte van Pompe, die bij aanvang van de behandeling in leeftijd varieerden van 6 maanden tot 3,5 jaar. Patiënten kregen gedurende 52 weken eens in de 2 weken 20 mg/kg Myozyme, met uitzondering van 8 patiënten die 40 mg/kg kregen toegediend na een behandeling van ten minste 26 weken. Na 52 weken werd de behandeling bij alle patiënten voortgezet gedurende ruim 3 jaar (168 weken met een mediaan van 121 weken).

Het primaire eindpunt van het hoofdonderzoek was het aantal patiënten dat nog in leven was. Na een behandeling van 52 weken, waren 16 van de 21 patiënten (76,2%) die met Myozyme waren behandeld nog in leven. Na een behandeling van 104 weken waren 14 van de 21 patiënten (66,7%) nog in leven en één patiënt was nog in leven, maar had zich uit het onderzoek teruggetrokken. Deze percentages bleven gehandhaafd tot het eind van het onderzoek (de duur van de behandeling varieerde per patiënt van 1 tot 168 weken met een gemiddelde nacontroleperiode van 109 weken). In het onbehandelde historische cohort waren 5 van de 47 patiënten (10,6%) van wie gegevens beschikbaar waren nog in leven op de leeftijd van 30 maanden (2,5 jaar).

De overleving bij de behandelde patiënten werd met behulp van een Cox-regressieanalyse van de proportionele risico's vergeleken met een soortgelijk historisch cohort van onbehandelde patiënten (zie tabel 3).

Tabel 3: Resultaten voor onderzoekseindpunt ‘overleving’ volgens het Cox-regressiemodel

| Behandelde patiënten | Historische referentiegroep | Eindpunt | Risicoverhouding behandelingseffect | 95% betrouwbaarheids-interval | p-waarde |
|--|-----------------------------|------------|-------------------------------------|-------------------------------|----------|
| N=21 | N=48 | Overleving | 0,301 | (0,112; 0,804) | 0,0166 |
| <p>Opmerking: de resultaten zijn gebaseerd op een Cox-regressieanalyse van de proportionele risico's, waarbij de behandeling als een over tijd variërend covariaat meegenomen werd; de analyse bevat tevens de leeftijd ten tijde van de diagnose en de leeftijd op het moment dat de symptomen zich manifesteerden.</p> <p>De leeftijd van de patiënten varieerde bij aanvang van de behandeling van 6 maanden tot 3,5 jaar. Patiënten in het onbehandelde historische cohort waren in 1995 of later geboren.</p> | | | | | |

Uit aanvullende werkzaamheidsgegevens bleek dat bij 7 van de 16 patiënten die bij baseline geen invasieve beademingsondersteuning behoeften, dit ook na 104 behandelingsweken niet nodig was. De overige 9 patiënten overleden (5 patiënten) of raakten afhankelijke van invasieve beademing (4 patiënten). Alle 5 patiënten die bij baseline invasieve beademing kregen, moesten gedurende het hele onderzoek invasief worden beademd (4 patiënten waren na week 104 nog in leven en één patiënt overleed).

Na een behandeling van 52 weken nam de LVM bij alle 12 patiënten met beschikbare gegevens af ten opzichte van de uitgangswaarden en lag bij 6 van de 12 patiënten binnen de normaalwaarden. Na het eerste jaar van de behandeling (58 tot maximaal 168 weken) nam de LVM bij 9 van de 12 patiënten met beschikbare gegevens nog verder af. Na een behandeling van 104 weken werd de LVM bij 10 patiënten onderzocht en in 9 gevallen lag de LVM weer binnen de normaalwaarden.

Na een behandeling van 52 weken was er bij 3 van de 8 patiënten van wie gegevens beschikbaar waren sprake van een verbetering van de motorische functies ten opzichte van de uitgangswaarden, gemeten aan de hand van ruwe scores en leeftijd-equivalente scores ten opzichte van de uitgangswaarden op de AIMS. Bij 6 van de 11 patiënten van wie gegevens beschikbaar waren was er na week 52 nog sprake van verdere verbetering van de motorische functies (de duur van de behandeling varieerde per patiënt van 58 tot 168 weken met een gemiddelde nacontroleperiode van 121 weken), waaronder 3 ambulante patiënten en 3 patiënten die bij de laatste test in het kader van het onderzoek alleen maar konden zitten. Bij de overige 5 patiënten trad geen significante verandering in de motorische ontwikkeling op na week 52 (de duur van de behandeling varieerde per patiënt van 104 tot 168 weken met een gemiddelde nacontroleperiode van 140 weken), waaronder 4 patiënten die over geen enkele motorische functie beschikten in de onderzochte posities en één patiënt die tijdens de laatste test in het kader van het onderzoek alleen in staat was om te zitten.

Het overgrote deel van de patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe, die met Myozyme behandeld werden, vertonen een verbetering in de hartfunctie en een stabilisering of verbetering in groeiparameters. De motorische en respiratoire respons op behandeling vertoont echter meer variatie. Patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe, die motorische vooruitgang vertoonden, behielden hun motorische functie beter en hadden bij baseline lagere glycogeenspiegels in de quadriceps. Het is opmerkelijk dat een groter percentage patiënten met een beter motorisch resultaat, stabiliteit of verbetering vertoont in groeiparameters (gewicht), terwijl het overgrote merendeel van de patiënten, ongeacht hun motorisch resultaat of hun vermogens bij baseline, verbetering van de cardiomyopathie vertonen uitgedrukt als verandering in de Z-score van de LVM-index.

De gezamenlijke gegevens suggereren dat vroege diagnose en behandeling in een vroeg stadium van de ziekte van cruciaal belang zijn voor de beste uitkomst bij deze patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe.

Immuuntolerantie-inductie bij IOPD

Het gebruik van ITI en alglucosidase alfa is beoordeeld in 1 klinisch onderzoek en een retrospectieve dossierbeoordeling van patiënten die niet eerder werden behandeld met ERT bij de start van de behandeling, en in 1 klinisch onderzoek naar patiënten die reeds alglucosidase alfa kregen op het moment van het starten van ITI.

Een retrospectieve dossierbeoordeling in het Duke Center identificeerde 21 CRIM-negatieve IOPD-patiënten, waarvan 19 patiënten ERT-naïef waren op het moment van aanvang van ITI. Van de 21 patiënten overleefden 16 tot aan het einde van deze studie, met een mediane tijd van initiatie van ERT tot de laatste beoordeling van 44,6 maanden (bereik: 5,7 tot 105,47); 5 patiënten stierven wegens respiratoir falen en ziekteprogressie; zij waren allemaal ERT-naïef bij het begin van de behandeling met ERT+ITI. Jongere patiënten die vroeg gediagnosticeerd en behandeld werden en die ITI gelijktijdig ontvingen bij ERT-initiatie, zagen een trend richting een beter overlevingspercentage dan patiënten die op een latere leeftijd met een vergelijkbaar regime werden behandeld. De onderzoeksgegevens toonden aan dat profylactisch ITI het optreden van antilichamen tegen alglucosidase alfa verhindert of vermindert na verloop van tijd, wat het klinisch voordeel van ERT kan behouden en overleving kan verbeteren bij CRIM-negatieve IOPD-patiënten.

Laat-verworven ziekte van Pompe; pivotale klinische studie

De veiligheid en werkzaamheid van Myozyme werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 90 patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe die bij aanvang van de behandeling tussen de 10 en 70 jaar oud waren en geen van allen ooit eerder een enzymvervangende therapie hadden ondergaan. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 en werden gedurende 78 weken (18 maanden) eens per 2 weken behandeld met 20 mg/kg Myozyme (n=60) of een placebo (n=30).

De co-primaire eindpunten ten aanzien van de werkzaamheid werden bepaald aan de hand van een looptest (meters) van 6 minuten (6MWT) en de FVC (geforceerde vitale capaciteit), uitgedrukt in het percentage van de voorspelde capaciteit in zittende positie. Na 78 weken vertoonden patiënten die met Myozyme waren behandeld een verbetering in de afgelegde afstand bij de looptest van 6 minuten en stabilisatie van de longfunctie, zoals gemeten in het percentage van de voorspelde FVC, vergeleken met de patiënten die met een placebo waren behandeld. De afstand die in 6 minuten werd afgelegd, nam toe met een mediaan van 15,0 meter bij patiënten die met Myozyme waren behandeld en nam af met een mediaan van 7,5 meter bij patiënten die een placebo hadden gekregen. Deze uitkomsten duiden op een statistisch significant effect van de behandeling met Myozyme in vergelijking met de behandeling met een placebo ($p=0,0283$). Het percentage van de voorspelde FVC veranderde met een mediaan van 0,0 bij met Myozyme behandelde patiënten en nam af met een mediaan van 3% bij met een placebo behandelde patiënten, wat duidt op een statistisch significant effect van de behandeling ($p=0,0026$). De uitkomsten zijn vermeld in tabel 4.

Tabel 4. Verandering ten opzichte van de baseline: uitkomsten van werkzaamheidsanalyses in het placebogecontroleerde onderzoek

| | | Myozyme (N = 60) | Placebo (N = 30) |
|--|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Afstand looptest van 6 minuten (meters) | | | |
| Baseline (vóór behandeling) | Gemiddeld ± SD Mediaan | 332,20 ± 126,69 360,0 | 317,93 ± 132,29 339,0 |
| Week 78/laatste observatie | Gemiddeld ± SD Mediaan | 357,85 ± 141,32 367,5 | 313,07 ± 144,69 307,0 |
| Verandering vanaf baseline tot aan week 78/laatste observatie* | Gemiddeld ± SD Mediaan | 26,08 ± 64,41 15,0 | -4,87 ± 45,24 -7,5 |
| Wilcoxon-Mann-Whitney-test | p-waarde | 0,0283 | |
| Geforceerde vitale capaciteit (percentage van voorspelde normale waarde) | | | |
| Baseline (vóór behandeling) | Gemiddeld ± SD Mediaan | 55,43 ± 14,44 53,5 | 53,00 ± 15,66 49,0 |
| Week 78/laatste observatie | Gemiddeld ± SD Mediaan | 56,67 ± 16,17 55,5 | 50,70 ± 14,88 49,0 |
| Verandering vanaf baseline tot aan week 78/laatste observatie* | Gemiddeld ± SD Mediaan | 1,25 ± 5,55 0,0 | -2,3 ± 4,33 -3,0 |
| Wilcoxon-Mann-Whitney-test | p-waarde | 0,0026 | |
| *Eén patiënt van wie geen gegevens beschikbaar waren na baseline werd buiten de analyses gehouden. | | | |

Laat-verworven ziekte van Pompe; overig klinische studies en analyses

Er zijn vier onafhankelijke, open-label, eenarmige, onderzoeker-geïnitieerde studies met Myozyme uitgevoerd:

- Een studie in Nederland includeerde 102 “late-onset” patiënten met een mediane follow-up van 5 jaar (60 maanden)
- Een studie in Italië includeerde 74 “late-onset” patiënten met een follow-up tot 48 maanden
- Een studie in Duitsland includeerde 38 “late-onset” patiënten met 36 maanden follow-up
- Een studie in Nederland includeerde 69 “late-onset” patiënten met een mediane follow-up van 23 maanden.

Deze vier studies met Myozyme suggereerden stabilisatie of verbetering van de motorische functie en stabilisatie van de longfunctie, gedurende maximaal 5 jaar in de studie die in Nederland werd uitgevoerd met 102 “late-onset” patiënten..

In de eerder aangehaalde studie met 69 “late-onset” patiënten in Nederland, werd een verbetering van de spierkracht door Myozyme aangetoond. Echter, de spierfunctie verbeterde enkel bij rolstoel-onafhankelijke patiënten en bij patiënten met minder uitgesproken spierzwakte.

De verbetering in spierkracht werd bevestigd tot 5 jaar lang in de studie die in Nederland werd uitgevoerd met 102 “late-onset” patiënten.

In twee andere open-label klinische studies met Myozyme met een follow-up van 24 maanden vertoonden 10 patiënten met ernstige laat-verworven ziekte van Pompe (matig ernstige tot ernstige motorische beperking en beademingsondersteuning) een variabele respons met betrekking tot motorische en ademhalingsfuncties, meestal in de vorm van een bescheiden verbetering (AGLU03105, AGLU04107).

In een open-label klinisch onderzoek werd de veiligheid en werkzaamheid van Myozyme geëvalueerd bij 5 patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe, die bij aanvang van de behandeling in leeftijd varieerden van 5 tot 15 jaar (AGLU02804). Patiënten kregen gedurende 26 weken eens in de 2 weken 20 mg/kg Myozyme. Alle patiënten waren ambulante en met uitzondering van één patiënt had geen van

de patiënten enige vorm van beademingsondersteuning nodig (1 patiënt had 's nachts niet-invasieve beademing nodig). Van de 3 patiënten met een significante pulmonale component bij de screening/baseline (het percentage voorspelde geforceerde vitale capaciteit (FVC) in zittende positie varieerde van 58-67%), vertoonden twee na 26 weken een klinisch betekenisvolle verbetering in FVC in zittende positie (+11,5 en +16,0%). De evaluatie van de motorische functie leverde disparate resultaten op.

Tien patiënten met de vergevorderde laat-verworven ziekte van Pompe (d.w.z. rolstoelgebonden voor 10/10 en afhankelijk van beademing voor 9/10) in de leeftijd van 9 tot 54 jaar, werden eens in de 2 weken met 20-40 mg/kg alglucosidase-alfa behandeld gedurende een periode die varieerde van 6 maanden tot 2,5 jaar, in een zgn. expanded access programma om patiënten vroegtijdig toegang tot behandeling te geven. Tot de pulmonale voordelen die bij patiënten waargenomen zijn behoorden een klinisch betekenisvolle verbetering in FVC van 35% in één patiënt en een significante afname in het aantal uren dat beademingsondersteuning nodig was bij 2 patiënten. Voordelen van de behandeling met betrekking tot het motorisch functioneren, inclusief het herwinnen van verloren gegane motorische vaardigheden, werden bij enkele patiënten waargenomen. Slechts één patiënt kon van verder gebruik van de rolstoel afzien. In deze groep patiënten werd tevens een variabele respons waargenomen met betrekking tot het motorisch functioneren.

Late-onset ziekte van Pompe; door de patiënt gerapporteerde resultaten

Een Pompe-enquête uitgevoerd door de International Pompe Association (IPA)/Erasmus Medical Center (Nederland) evalueerde de impact van Myozyme op verschillende resultaten bij patiënten die jaarlijks worden verzameld:

- Myozyme verminderde aanzienlijk het risico op rolstoelafhankelijkheid: op ieder moment tijdens de follow-up was er minder kans op rolstoelafhankelijkheid bij patiënten met LOPD dan bij niet-behandelde patiënten (hazardratio: 0,36; 95%-BI: 0,17, 0,75 in een studie met 198 geschikte patiënten met een mediane follow-up van maximaal 5 jaar). Er werd in deze studie geen effect op ademhalingsondersteuning aangetoond.
- Na 3 jaar behandeling met Myozyme bij 163 volwassen patiënten, was de gemiddelde score op de schaal van ernst van vermoeidheid (Fatigue Severity Scale; FSS) aanzienlijk verbeterd met 0,13 scorepunten per jaar ($p < 0,001$), wat aangeeft dat behandeling hielp bij het verminderen van vermoeidheid in deze studie. Vóór behandeling met Myozyme (mediane follow-up van 4 jaar), was de gemiddelde FSS-score stabiel op ongeveer 5,3 scorepunten.
- Myozyme bood verbetering en stabilisering in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en deelname bij 174 volwassen patiënten met een mediane follow-upperiode van 4 jaar (spreiding 0,5-8), zowel vóór als tijdens de behandeling.
 - Na een afname vóór de behandeling (-0,73 scorepunten per jaar (sp/j); 95%-BI: -1,07, -0,39) verbeterde de Physical Component Summary-score van de door de patiënt gerapporteerde SF36-enquête in de 2 jaar van de behandeling met Myozyme (1,49 sp/j; 95%-BI: 0,76, 2,21) en bleef deze daarna stabiel.
 - Na een afname vóór de behandeling (-0,49 sp/jaar; 95%-BI: -0,64, -0,34) stabiliseerde de Rotterdam-handicapschaal (RHS) tijdens behandeling met Myozyme (-0,02 sp/jaar; 95%-BI: -0,17, 0,13).

Tot slot was in de 5 jaar durende prospectieve studie die in Nederland werd uitgevoerd met 102 volwassen patiënten met LOPD de impact van behandeling met Myozyme op algemene dagelijkse levensverrichtingen gemeten aan de hand van de Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT)-schaal. In vergelijking met de baseline was de R-PACT-score gestegen met 3,6 procentpunten ($p = 0,004$) na 5 jaar behandeling, wat aantoont dat deze patiënten baat hebben bij Myozyme.

Pompe Registry

Medische beroepsbeoefenaars worden aangemoedigd patiënten bij wie de ziekte van Pompe gediagnosticeerd is, te registreren op www.registrynxt.com. Patiëntengegevens worden anoniem

verzameld in de Registry. De doelstellingen van de Pompe Registry zijn het verbeteren van het begrip van de ziekte van Pompe en toezicht houden op de patiënten en hun respons op de enzymvervangings therapie gedurende de tijd, met als uiteindelijk doel de klinische uitkomst voor deze patiënten te verbeteren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Infantiel-verworven ziekte van Pompe

In een pivotal onderzoek met 18 patiënten werd de farmacokinetiek van alglucosidase-alfa geëvalueerd bij 15 patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe (allen jonger dan 6 maanden bij de aanvang van de behandeling) die respectievelijk 20 mg/kg of 40 mg/kg alglucosidase-alfa kregen als een infusie van ongeveer 4 tot 6,5 uur.

Distributie en eliminatie

Na de eerste en de zesde infusie met Myozyme varieerde de gemiddelde maximum plasmaconcentratie (C_{max}) respectievelijk van 178,2 tot 263,7 $\mu\text{g/ml}$ voor de 20 mg/kg en de 40 mg/kg doseringsgroepen. De gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC_{∞}) varieerde van 977,5 tot 1.872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ voor de 20 mg/kg en de 40 mg/kg doseringsgroepen. De gemiddelde klaring uit het plasma (CL) was 21,4 ml/uur/kg en het gemiddelde steady-state verdelingsvolume (V_{ss}) was 66,2 ml/kg voor beide doseringsgroepen met een kleine tussen-proefpersoon variantie van respectievelijk 15% en 11%. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) was 2,75 uur voor de twee doseringsgroepen.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek was dosisafhankelijk en veranderde niet met de tijd.

De farmacokinetiek van alglucosidase-alfa werd eveneens geëvalueerd in een afzonderlijk onderzoek bij 21 patiënten met de infantiel-verworven ziekte van Pompe (allen tussen de 6 maanden en 3,5 jaar oud bij de aanvang van de behandeling) die een dosis van 20 mg/kg alglucosidase-alfa kregen. Voor de 12 patiënten met beschikbare waarden waren de AUC_{∞} - en C_{max} -waarden ongeveer equivalent aan de geobserveerde waarden van de 20 mg/kg doseringsgroep in het pivot-onderzoek. De $t_{1/2}$ van ongeveer 2-3 uur was eveneens vergelijkbaar met deze groep patiënten.

Laat-verworven ziekte van Pompe

De farmacokinetiek van alglucosidase-alfa werd geëvalueerd in een onderzoek bij 5 patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe in de leeftijd van 6 tot 15 jaar die eens in de 2 weken 20 mg/kg Myozyme kregen. Vergeleken met de infantiel-verworven patiënten was er geen verschil in het farmacokinetische profiel van alglucosidase-alfa van deze jonge patiënten met de laat-verworven ziekte.

De farmacokinetiek van alglucosidase-alfa werd onderzocht aan de hand van een populatieanalyse onder 32 patiënten met de laat-verworven ziekte van Pompe uit het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek. De patiënten waren tussen de 21 en 70 jaar oud en kregen eens in de 2 weken 20 mg/kg Myozyme. AUC_{∞} en C_{max} waren gelijk bij de bezoeken in week 0, 12 en 52, waaruit bleek dat de farmacokinetiek van alglucosidase-alfa niet tijdsafhankelijk is (tabel 5).

Distributie en eliminatie

Tabel 5: Farmacokinetiek van alglucosidase-alfa na een enkele dosis en na een behandeling van 12 en 52 weken

| Parameter | Week 0 | Week 12 | Week 52 |
|--|-----------------|----------------|-----------------|
| C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | 385 \pm 106 | 349 \pm 79 | 370 \pm 88 |
| AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$) | 2672 \pm 1140 | 2387 \pm 555 | 2700 \pm 1000 |
| CL (ml/uur/kg) | 8,1 \pm 1,8 | 8,9 \pm 2,3 | 8,2 \pm 2,4 |
| V_{ss} (ml/kg) | 904 \pm 1158 | 919 \pm 1154 | 896 \pm 1154 |

| | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Effectieve halfwaardetijd (uur) | 2,4 ± 0,4 | 2,4 ± 0,3 | 2,5 ± 0,4 |
|--|-----------|-----------|-----------|

Er waren beperkte aanwijzingen dat IgG-antilichamen tegen alglucosidase-alfa van invloed waren op de farmacokinetiek. Bij 5 patiënten die positief testten op inhibitie van cellulaire opname van het enzym werd een hogere gemiddelde klaring, een lagere gemiddelde AUC_∞ en een lagere gemiddelde C_{max} waargenomen. Er was echter geen duidelijk verband tussen de inhibitie van de opname en de co-primaire eindpunten ten aanzien van de werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij enkele en herhaalde dosering. Er werden geen significante bijwerkingen waargenomen ten aanzien van de embryofoetale ontwikkeling in een embryofoetaal onderzoek bij muizen en konijnen. In een onderzoek naar de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij muizen werden eveneens geen significante bijwerkingen waargenomen. In het onderzoek naar de embryofoetale ontwikkeling bij konijnen werd, na toediening van Myozyme (10-40 mg/kg/dag) in combinatie met difenhydramine, een aan de behandeling gerelateerde verhoging van de incidentie van miskramen en vroeggeboortes waargenomen. Deze gevallen waren deels toe te schrijven aan maternale toxiciteit, aangezien er sprake was van een significante afname van de voedselinname en van gewichtstoename.

Toediening van 40 mg/kg Myozyme intraveneus eenmaal in de twee dagen bij muizen met gelijktijdige toediening van difenhydramine tijdens de organogenese-periode gedurende lactatie, leidde tot een toename in mortaliteit van de jongen tijdens de lactatieperiode. Er waren geen andere effecten op een van de parameters die beoordeeld werden, inclusief klinische waarnemingen of lichaamsgewicht toename in F1-generatie jongen. Verder waren er geen effecten op de seksuele ontwikkeling, het leren, of het geheugen, of het vermogen om een volgende generatie voort te brengen onder F1-generatie muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Dihydrogeen natriumfosfaat, monohydraat (E339)
Dinatriumfosfaat, heptahydraat (E339)
Polysorbaat 80 (E433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen in dezelfde infusie gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na verdunning wordt onmiddellijk gebruik aanbevolen, hoewel chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 8°C indien het product van licht is afgeschermd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 mg poeder in een flacon (glazen flacons type 1), met een stopper (gesiliconiseerd butyl), een verzegeling (aluminium) en een flip-off dop (plastic). Verpakkingen van 1, 10 of 25 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Myozyme moet met water voor injecties worden gereconstitueerd, vervolgens worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie en door middel van intraveneuze infusie worden toegediend. Reconstitutie en verdunning dienen in overeenstemming met goede klinische praktijkregels te worden uitgevoerd, met name met betrekking tot de aseptiek.

Door de proteïneachtige aard van het product, kunnen zich deeltjes vormen in de gereconstitueerde oplossing en de uiteindelijke infuuszakken. U dient derhalve een 0,2 micron laag eiwitbindende in-line filter te gebruiken voor de toediening. Het is aangetoond dat het gebruik van een 0,2 micron in-line filter zichtbare deeltjes verwijdert en niet leidt tot een duidelijk verlies aan eiwit of activiteit.

Bepaal het aantal flacons dat moet worden gereconstitueerd op basis van de dosering (mg/kg) van de individuele patiënt, en haal het benodigde aantal flacons uit de koelkast om ze op kamertemperatuur te laten komen (ongeveer 30 minuten). Elke flacon Myozyme is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Gebruik een aseptische techniek

Reconstitutie

Reconstitueer elke 50 mg flacon Myozyme met 10,3 ml water voor injecties. Voeg het water voor injectie druppelsgewijs toe langs de zijkant van de flacon en niet rechtstreeks op de gevriesdroogde cake. Iedere flacon voorzichtig kantelen en rollen. De flacon niet omdraaien, draaien of schudden. Het gereconstitueerde volume is 10,5 ml, dat 5 mg enzym/ml bevat, en ziet eruit als een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing die deeltjes kan bevatten in de vorm van dunne witte draden of doorzichtige vezels. Inspecteer de gereconstitueerde oplossing in elke flacon onmiddellijk op vaste deeltjes en verkleuring. Gebruik geen flacons die bij inspectie andere vreemde deeltjes bevatten dan die hierboven beschreven zijn of oplossingen die verkleuring vertonen. De pH van de gereconstitueerde oplossing is ongeveer 6,2.

Het verdient aanbeveling de flacons na reconstitutie onmiddellijk te verdunnen (zie hieronder).

Verdunning

Na reconstitutie zoals hierboven beschreven bevat de gereconstitueerde oplossing in de flacon 5 mg alglucosidase-alfa per ml. Het gereconstitueerde volume maakt het mogelijk om 10,0 ml (gelijk aan 50 mg) uit elke flacon op te zuigen. Dit dient vervolgens als volgt te worden verdund: Zuig langzaam de gereconstitueerde oplossing uit elke flacon op tot het volume voor de dosis van de patiënt verkregen is. De aanbevolen uiteindelijke concentratie alglucosidase in de infuuszak varieert van 0,5 mg/ml tot 4 mg/ml. Verwijder de lucht uit de infuuszak. Verwijder ook een gelijk volume aan 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie dat vervangen wordt met gereconstitueerd Myozyme. De gereconstitueerde Myozyme langzaam rechtstreeks in de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie injecteren. De infuuszak voorzichtig omdraaien of masseren om de verdunde oplossing te mengen. De infuuszak niet schudden of excessief agiteren.

De uiteindelijke infusieoplossing dient zo snel mogelijk na de bereidingstijd toegediend te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/333/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 maart 2006
Datum van laatste verlenging: 21 februari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Genzyme Corporation 45, 51, 76, 74 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Verenigde Staten

Genzyme Flanders, Ciplastraat 8, 2440 Geel, België

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN
DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar alglucosidase alfa in de handel wordt gebracht alle zorgverleners die naar verwachting alglucosidase alfa voorschrijven, verstrekken en toedienen het volgende educatieve pakket krijgen dat via professionele instanties moet worden verspreid:

Veiligheidsinformatiepakket voor zorgverleners

Thuisinfusiegids voor zorgverleners

Veiligheidsinformatiepakket (Safety information Packet, SIP) voor zorgverleners omvat de volgende belangrijke elementen:

- Educatief materiaal dat ondersteuning biedt aan zorgverleners omtrent de volgende veiligheidsproblemen: infusiegerelateerde reacties, waaronder overgevoeligheid en anafylactische reacties, met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen; immuungemedieerde reacties en immunogeniciteit die leiden tot verlies van respons (hoge aanhoudende IgG-antilichaamtiter en/of neutraliserende antistoffen);
- Testaanbevelingen:
 - De afname van een serummonster bij baseline voorafgaand aan de eerste infusie wordt sterk aangeraden.
 - Regelmatige monitoring van immunoglobuline G (IgG)-antilichaamtiter, en IgG antigeenemiddelantilichaam (ADA)-tests moeten worden overwogen als patiënten niet reageren op behandeling.
 - Behandelde patiënten kunnen worden getest op remmende antilichamen als ze een afname in klinisch voordeel ervaren ondanks voortgezette behandeling met Myozyme.
 - Immunologische tests op bijwerkingen, waaronder IgG en immunoglobuline E (IgE) ADA, moeten worden overwogen voor patiënten met een risico op allergische reactie.
 - Immunologische tests op basis van bijwerkingen moeten ook worden overwogen bij patiënten die matige/ernstige of terugkerende infusiegerelateerde bijwerkingen ervaren die wijzen op overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties.
- Praktische aspecten van de testdienst en contactgegevens
 - Beschrijving van de testdiensten: beschikbare testen, indicatie voor testen, monstertype, frequentie van testen, afnametijd.
 - Procedure voor testen: diagram met een samenvatting van de belangrijkste stappen voor de zorgverlener die gespecialiseerde testdiensten aanvraagt.

De thuisinfusiegids voor zorgverleners bevat de volgende belangrijke veiligheidsinformatie om zorgverleners te ondersteunen (voorschrijven en/of toedienen van Myozyme) bij de behandeling van patiënten die Myozyme krijgen in de thuisomgeving:

- **Informatie voor zorgverleners die Myozyme voorschrijven:**
 - Vereisten voor en organisatie van de thuisinfusie, waaronder apparatuur, voorbehandeling en noodbehandelingen
 - Criteria om geschiktheid voor thuisinfusie te bepalen
- **Informatie voor zorgverleners die Myozyme toedienen:**
 - Medische beoordeling van de patiënt voorafgaand aan toediening van de infusie thuis
 - Vereisten voor en organisatie van de thuisinfusie, waaronder apparatuur, voorbehandeling en noodbehandelingen.
 - Details over de bereiding en toediening van Myozyme, waaronder alle stappen van bereiding, reconstitutie, verdunning en toediening.
 - Informatie over tekenen en symptomen in verband met infuusgerelateerde reacties en aanbevolen acties voor de behandeling van bijwerkingen van het geneesmiddel (adverse drug reactions, ADR's) wanneer er symptomen optreden.

Thuisinfusiegids voor patiënt/verzorgers

De gids voor patiënten/verzorgers bevat de volgende belangrijke veiligheidsinformatie:

- Informatie over tekenen en symptomen in verband met IAR's en aanbevolen acties voor de behandeling van ADR's wanneer er symptomen optreden.
- Een infusiedagboek dat kan worden gebruikt om de infusies te noteren en alle productgerelateerde IAR's te documenteren, waaronder allergische overgevoelighedsreacties vóór, tijdens of na de infusie.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myozyme 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Alglucosidase-alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere flacon bevat 50 mg alglucosidase-alfa.

Na reconstitutie bevat de oplossing 5 mg alglucosidase-alfa per ml en na verdunning varieert de concentratie van 0,5 mg tot 4 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Mannitol (E421)

Dihydrogeen natriumfosfaat, monohydraat (E339)

Dinatriumfosfaat, heptahydraat (E339)

Polysorbaat 80 (E433)

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 flacon

poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

10 flacons

poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

25 flacons

poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Na verdunning wordt onmiddellijk gebruik aanbevolen, hoewel chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij een temperatuur van 2-8°C, wanneer het product op een donkere plaats wordt bewaard.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast (2°C-8°C).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte oplossing dient weggegooid te worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACONETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEGEN

Myozyme 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Alglucosidase-alfa
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en oplossing.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: (MM/JJJJ)

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg

6. OVERIGE

Bewaren in een koelkast (2°C-8°C).
Sanofi B.V.-NL

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Myozyme 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Alglucosidase-alfa

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Myozyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Myozyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen, kinderen en adolescenten van alle leeftijden met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe.

Personen met de ziekte van Pompe hebben een lage concentratie van het enzym alfa-glucosidase. Dit enzym helpt het lichaam de hoeveelheid glycogeen (een soort koolhydraat) onder controle te brengen. Glycogeen geeft het lichaam energie, maar bij mensen met de ziekte van Pompe kan het glycoegehalte te hoog worden.

Myozyme bevat een kunstmatig enzym dat alglucosidase-alfa wordt genoemd, welke het natuurlijke enzym kan vervangen dat ontbreekt bij mensen met de ziekte van Pompe.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Als u levensbedreigende allergische (overgevoeligheids) reacties heeft ondervonden bij alglucosidase-alfa of bij één van de andere bestanddelen van dit geneesmiddel (vermeld in rubriek 6) en het opnieuw toedienen van het geneesmiddel niet is geslaagd. Symptomen van levensbedreigende allergische reacties zijn onder meer, maar niet uitsluitend, lage bloeddruk, zeer snelle hartslag, ademhalingsmoeilijkheden, braken, gezichtszwelling, galbulten en huiduitslag.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Als u met Myozyme behandeld wordt, kunt u infusiegerelateerde bijwerkingen ondervinden bij de toediening van het geneesmiddel of in de uren na de infusie. Een dergelijke bijwerking bestaat uit verschillende symptomen zoals een lage bloeddruk, een ongemakkelijk gevoel op de borst, een beklemmend gevoel in de keel, zwelling van gezicht, lippen of tong (angio-oedeem), galbulten (urticaria), duizeligheid, huiduitslag, jeukende huid, misselijkheid, braken, hoesten en bronchospasme (zie rubriek 4 voor een overzicht van alle infusiegerelateerde reacties) Infusiegerelateerde bijwerkingen kunnen soms zeer ernstig van aard zijn. Als u een dergelijke bijwerking ondervindt, moet u **onmiddellijk uw arts waarschuwen**. Het kan noodzakelijk zijn u vooraf te behandelen met aanvullende medicatie om een allergische reactie te voorkomen (bijv. antihistaminica en/of corticosteroiden) of om de koorts te verlagen (anti koortsmiddelen).

In onderzoeken hebben artsen geneesmiddelen gebruikt om het immuunsysteem te onderdrukken om

de productie van antilichamen te verminderen. Aangezien u de ziekte van Pompe heeft, bestaat er een risico dat u een ernstige infectie in uw luchtwegen of longen krijgt. Het gebruik van deze geneesmiddelen om het immuunsysteem te onderdrukken, kan dit risico verder verhogen. Indien u ernstige huidaandoening met zweren ondervindt, stelt u uw arts hiervan op de hoogte. Indien u zwelling van uw onderste ledematen of gegeneraliseerde zwelling ondervindt, stelt u uw arts hiervan op de hoogte. Beëindiging van de toediening van Myozyme dient door uw arts te worden overwogen en een geschikte medische behandeling dient te worden ingezet. Uw arts dient de risico's en voordelen van het opnieuw toedienen van Myozyme te overwegen.

Gebruik u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Myozyme nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Myozyme bij zwangere vrouwen. U dient Myozyme niet te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft. Er is beperkte ervaring die erop wijst dat Myozyme in zeer kleine hoeveelheden wordt overgebracht in de moedermelk. Er worden geen effecten verwacht op de zuigeling die borstvoeding krijgt. Daarom kan borstvoeding tijdens de behandeling worden overwogen. U kunt echter met uw arts bespreken of u de borstvoeding uit voorzorg moet onderbreken gedurende de eerste 24 uur na elke dosis Myozyme.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wees voorzichtig bij het autorijden of als u gereedschap of machines gebruikt vlak na infusie van Myozyme, omdat u duizeligheid, slaperigheid, beven en/of lage bloeddruk kunt ervaren.

Myozyme bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u Myozyme?

Myozyme wordt aan u gegeven onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte van Pompe.

De dosering die u krijgt, is gebaseerd op uw lichaamsgewicht. De aanbevolen dosering van Myozyme is 20 mg per kilogram lichaamsgewicht. Het wordt eenmaal in de 2 weken aan u gegeven.

Thuisinfusie

Uw arts kan overwegen dat u thuis een infuus met Myozyme kunt krijgen, als het veilig en gemakkelijk is om dit te doen. Als u een bijwerking ondervindt tijdens een infuus met Myozyme, kan de medewerker die uw thuisinfuus toedient de infusie stoppen en de juiste medische behandeling starten.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen dosering van Myozyme bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is hetzelfde als bij volwassenen.

Instructies voor een correct gebruik

Myozyme wordt via een druppelinfuus in een ader toegediend (intraveneuze infusie). Het wordt geleverd in de vorm van een poeder, dat wordt verdund met steriel water voordat het wordt toegediend.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u Myozyme in een hogere dosis of infusiesnelheid krijgt dan aanbevolen, kunt u infusiegerelateerde reacties ervaren. Een dergelijke reactie kan verschijnselen omvatten zoals:

- huid en lippen die blauw worden door gebrek aan zuurstof in lichaamsweefsels, verhoogde hartslag, hartkloppingen
- moeite met ademen, hoesten
- duizeligheid, hoofdpijn, smaakstoornissen
- hoge bloeddruk, opvliegers
- zwelling van de tong, braken, diarree, misselijkheid
- pijn op de borst, ongemak op de borst, beklemd gevoel in de keel, koorts, koude rillingen, het koud hebben, roodheid op de infusieplaats
- spierpijn
- rood worden van de huid

Als u een dergelijke reactie ervaart, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen (zie rubriek 2). De snelheid van uw infusie wordt verlaagd of de infusie wordt onderbroken en, indien van toepassing, kunt u een behandeling krijgen tegen deze reactie.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een infusie heeft overgeslagen, dient u contact op te nemen met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen bij patiënten deden zich met name voor tijdens de toediening van het geneesmiddel of kort daarna ('infusiegerelateerde bijwerkingen'). Sommige van deze infusiegerelateerde bijwerkingen waren ernstig of levensbedreigend. Bij sommige patiënten zijn levensbedreigende bijwerkingen gerapporteerd, waaronder zeer ernstige allergische reacties over het gehele lichaam en anafylactische shock. Symptomen van dergelijke bijwerkingen zijn onder meer lage bloeddruk, zeer snelle hartslag, ademhalingsmoeilijkheden, braken, zwelling van het gezicht, de lippen of de tong, galbulten of huiduitslag. Enkele patiënten kregen infusiegerelateerde bijwerkingen in de vorm van griepachtige symptomen, die tot een paar dagen na afloop van de infusie aanhielden.

Als u een dergelijke bijwerking ondervindt, moet u **onmiddellijk uw arts waarschuwen**. Het kan noodzakelijk zijn u vooraf te behandelen met aanvullende medicatie om een allergische reactie te voorkomen (bijv. antihistaminica en/of corticosteroiden) of om de koorts te verlagen (antikoortsmiddelen).

Zeer vaak: kunnen optreden bij meer dan 1 op 10 personen

- Galbulten
- Uitslag
- Versnelde hartslag
- Rood worden (in het gezicht)
- Koorts of verhoging van de lichaamstemperatuur
- Hoesten
- Versnelde ademhaling
- Braken
- Laag zuurstofgehalte in het bloed

Vaak: kunnen optreden bij maximaal 1 op 10 personen

- Bleekheid

- Verhoogde of hoge bloeddruk
- Blauwe verkleuring van de huid
- Koude rillingen
- Agitatie
- Tremor
- Hoofdpijn
- Tintelend gevoel
- Pijn of plaatselijke reactie op de infusieplaats
- Duizeligheid
- Prikkelbaarheid
- Jeukende huid
- Kokhalzen
- Zwelling van het gezicht, zwelling van de keel of een combinatie van zwelling van het gezicht, de keel en de tong als gevolg van een ernstige allergische reactie
- Zwelling van de armen en benen
- Misselijkheid
- Onbehaaglijk gevoel op de borst
- Beklemd gevoel in de keel
- Diarree
- Vermoeidheid
- Spierpijn
- Spierspasmen
- Ernstige huidandoening met zweren
- Roodheid van de huid

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Zwelling rond de ogen
- Astma
- Abnormale ademhalingsgeluiden, waaronder een fluitend geluid
- Ademhalingsmoeilijkheden (inclusief kortademigheid)
- Koude ledematen (bijv. handen, voeten)
- Verlaagde of lage bloeddruk
- Vernauwing van de bloedvaten waardoor de bloedstroom afneemt
- Plotselinge vernauwing van de bronchiën die het in- en uitgaan van lucht in de longen belemmeren (bronchospasme)
- Het warm hebben
- Het koud hebben
- Zich ziek of niet lekker voelen (malaise)
- Zich zwak voelen
- Slaperigheid
- Flauwvallen
- Branderig gevoel
- Overmatig transpireren
- Tranende ogen
- Vlekkerige huid
- Rusteloosheid
- Piepende ademhaling
- Irritatie van de keel
- Gebrek aan zuurstof in lichaamweefsels
- Vertraagde hartslag
- Hartstilstand
- Een krachtige hartslag die snel of onregelmatig kan zijn (hartkloppingen)
- Pijn op de borst (niet in het hart)
- Ontsteking van het membraan dat de oogbal en de oogleden bedekt

- Buikpijn
- Indigestie
- Moeite met slikken
- Gewrichtspijn
- Het tijdelijk onderbreken of plotseling stilvallen van de ademhaling
- Eiwitverlies in de urine
- Nefrotisch syndroom: zwelling van de onderste ledematen, gegeneraliseerde zwelling en eiwitverlies in de urine
- Zwelling en verdikking van de huid ter hoogte van de infusieplaats in geval van een lek van het geneesmiddel buiten de bloedvaten Roodheid van de handpalmen
- Voorbijgaande verkleuring van de huid
- Roodheid op de infusieplaats
- Netelroos (uitslag) op de infusieplaats
- Jeuk op de infusieplaats
- Blaar

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel??

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C).

Na verdunning wordt onmiddellijk gebruik aanbevolen, hoewel chemische en fysische stabiliteit bij het gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij een temperatuur van 2°C - 8°C wanneer het product op een donkere plaats wordt bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is alglucosidase-alfa. Een flacon bevat 50 mg alglucosidase-alfa. Na reconstitutie bevat de oplossing 5 mg alglucosidase-alfa per ml en na verdunning varieert de concentratie van 0,5 mg tot 4 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Mannitol (E421)
 - dihydrogeen natriumfosfaat, monohydraat (E339)
 - dinatriumfosfaat, heptahydraat (E339)
 - polysorbaat 80 (E433).

Hoe ziet Myozyme eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Myozyme is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een flacon (50 mg/flacon). Elke verpakking bevat 1, 10 of 25 flacons. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen in de handel worden gebracht.

Het poeder is wit tot gebroken wit. Na reconstitutie is het een heldere kleurloze tot lichtgele oplossing, die deeltjes kan bevatten. De gereconstitueerde oplossing dient verder te worden verdund.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

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

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

România
sanofi România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

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

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

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Ireland

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik – reconstitutie, verdunning en toediening

Myozyme moet met water voor injecties worden gereconstitueerd, vervolgens worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie en door middel van intraveneuze infusie worden toegediend. Reconstitutie en verdunning dienen in overeenstemming met geldende richtlijnen te worden uitgevoerd, met name met betrekking tot de aseptiek.

Door de proteïneachtige aard van het product, kunnen zich deeltjes vormen in de gereconstitueerde oplossing en de uiteindelijke infuuszakken. U dient derhalve een 0,2 micron laag eiwitbindende in-line filter te gebruiken voor de toediening. Het is aangetoond dat het gebruik van een 0,2 micron in-line filter zichtbare deeltjes verwijdert en niet leidt tot een duidelijk verlies aan eiwit of activiteit.

Bepaal het aantal flacons dat moet worden gereconstitueerd op basis van de dosering (mg/kg) van de individuele patiënt, en haal het benodigde aantal flacons uit de koelkast om ze op kamertemperatuur te laten komen (ongeveer 30 minuten). Elke flacon Myozyme is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Gebruik een aseptische techniek**• Reconstitutie**

Reconstitueer elke 50 mg flacon Myozyme met 10,3 ml water voor injecties met een injectiespuit met een naalddiameter die niet groter is dan 20 gauge. Voeg het water voor injecties druppelsgewijs toe langs de zijkant van de flacon en niet rechtstreeks op de gevriesdroogde cake. Iedere flacon voorzichtig kantelen en rollen. De flacon niet omdraaien, draaien of schudden. Het gereconstitueerde volume is 10,5 ml, dat 5 mg enzym/ml bevat, en ziet eruit als een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing die deeltjes kan bevatten in de vorm van dunne witte draden of doorzichtige vezels. Inspecteer de gereconstitueerde oplossing in elke flacon onmiddellijk op vaste deeltjes en verkleuring. Gebruik geen flacons die bij inspectie vreemde deeltjes bevatten anders dan die hierboven beschreven zijn, of oplossingen die verkleuring vertonen. De pH van de gereconstitueerde oplossing is ongeveer 6,2.

Het verdient aanbeveling de flacons na reconstitutie onmiddellijk te verdunnen (zie hieronder).

• Verdunning

Wanneer de oplossing gereconstitueerd wordt zoals hierboven beschreven, bevat de gereconstitueerde oplossing in de flacon 5 mg alglucosidase-alfa per ml. Het gereconstitueerde volume maakt het mogelijk om 10,0 ml (gelijk aan 50 mg) uit elke flacon op te zuigen. Dit dient vervolgens als volgt verder te worden

verdund: zuig langzaam de gereconstitueerde oplossing uit elke flacon op tot het volume voor de dosis van de patiënt verkregen is met een injectiespuit met een naalddiameter die niet groter is dan 20 gauge. De aanbevolen uiteindelijke concentratie alglucosidase in de infuuszak varieert van 0,5 mg/ml tot 4 mg/ml. Verwijder de lucht uit de infuuszak. Verwijder ook een gelijk volume aan 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie dat vervangen wordt met gereconstitueerd Myozyme. De gereconstitueerde Myozyme langzaam rechtstreeks in de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie injecteren. De infuuszak voorzichtig omdraaien of masseren om de verdunde oplossing te mengen. De infuuszak niet schudden of excessief agiteren.

De uiteindelijke infusieoplossing dient zo snel mogelijk na de bereidingstijd toegediend te worden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

- **Toediening**

Het verdient aanbeveling binnen drie uur met de toediening van de verdunde oplossing te beginnen. De totale duur tussen reconstitutie en voltooiing van de infusie mag niet langer zijn dan 24 uur.

De aanbevolen dosering van Myozyme is 20 mg/kg lichaamsgewicht, eens in de 2 weken als een intraveneus infuus toegediend.

Infusies dienen stapsgewijs te worden toegediend. Het verdient aanbeveling het infuus te starten op een snelheid van 1 mg/kg/uur en, als er geen tekenen zijn van infusiegerelateerde reacties, geleidelijk iedere 30 minuten te verhogen met 2 mg/kg/uur tot een maximumsnelheid van 7 mg/kg/uur is bereikt.