

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Myozyme 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 50 mg d'alpha alglucosidase.

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

Pour tous les excipients, voir section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre blanche à blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Les bénéfices de Myozyme pour les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe n'ont pas été établis (voir section 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

Posologie pour les enfants, adolescents, adultes et personnes âgées :

La tolérance et l'efficacité de Myozyme ont été principalement évaluées chez les enfants dont l'âge était compris entre la naissance et l'adolescence.

Il n'y a pas lieu d'adopter de mesure spécifique pour l'administration de Myozyme à des enfants, des adolescents, des adultes ou des personnes âgées.

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

La réponse du patient au traitement doit être régulièrement évaluée en fonction d'une évaluation complète de toutes les manifestations cliniques de la maladie.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité (réaction anaphylactique) à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions anaphylactiques avec menace du pronostic vital, dont un choc anaphylactique, ont été observées chez quelques patients pendant les perfusions de Myozyme (voir section 4.8). Certaines de ces réactions sont survenues chez des patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe. En raison de réactions potentielles sévères associées à la perfusion, des mesures médicales d'urgence appropriées doivent être immédiatement disponibles lorsque Myozyme est administré. Si des réactions anaphylactiques ou sévères se produisent, un arrêt immédiat de la perfusion de Myozyme doit être envisagé et un traitement médical adéquat doit être initié. Les normes médicales actuelles pour le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques doivent être observées.

Environ 39 % des patients traités par Myozyme ont eu des RAP, définies comme étant tout événement indésirable associé survenant pendant la perfusion ou au cours des heures qui l'ont suivie. Certaines réactions ont été sévères (voir section 4.8). Il a été observé que les patients recevant une dose plus élevée (40 mg/kg) ont tendance à manifester un nombre plus élevé de symptômes lorsqu'ils ont des RAP. Les patients doivent être étroitement surveillés et tous les cas de RAP, réactions tardives et réactions immunologiques potentielles doivent être signalés. Les patients atteints d'une maladie aiguë (par exemple pneumonie, sepsis) au moment de la perfusion de Myozyme semblent présenter un risque supérieur de RAP. Une attention particulière doit être accordée à l'état clinique du patient avant l'administration de Myozyme.

Les patients qui ont présenté des RAP doivent être traités avec précaution lors d'une nouvelle administration de Myozyme (voir sections 4.3 et 4.8). Des effets légers et transitoires peuvent ne pas

nécessiter de traitement médical ni d'interruption de la perfusion. Une réduction du débit de la perfusion, une interruption temporaire de la perfusion ou un traitement préalable, généralement sous forme d'anti-histaminique et/ou d'antipyrétiques oraux et/ou de corticostéroïdes, ont permis de gérer efficacement la plupart de ces réactions. Les RAP peuvent survenir à tout moment pendant la perfusion de Myozyme ou généralement jusqu'à 2 heures après, et sont plus probables aux débits de perfusion les plus élevés.

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

Dans les études cliniques, la majorité des patients a développé des anticorps IgG anti-rhGAA généralement dans les 3 premiers mois de traitement. Ainsi une séroconversion est attendue chez la plupart des patients traités par Myozyme. On a observé que les patients recevant une dose plus élevée (40 mg/kg) ont eu tendance à avoir un titre d'anticorps plus élevé. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la survenue des RAP et le délai d'apparition des anticorps. Les IgG d'un des patients testés positifs ont montré un effet inhibiteur de l'activité enzymatique lors d'un test in vitro. En raison de la rareté de la pathologie et de l'expérience limitée à ce jour, l'effet de l'apparition d'anticorps sur la tolérance et l'efficacité n'est actuellement pas entièrement établi. Le titre des anticorps doit être régulièrement surveillé.

Un syndrome néphrotique transitoire ayant disparu après l'interruption temporaire du TES a été observé chez un patient présentant une maladie de Pompe infantile ayant reçu de fréquentes administrations de rhGAA (10 mg/kg 5 fois par semaine) sur une période prolongée.

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

Myozyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une absolue nécessité. L'alpha alglucosidase peut être excrétée dans le lait. En raison de l'absence de données sur les effets chez les nouveau-nés exposés à l'alpha alglucosidase via le lait maternel, il est recommandé d'arrêter d'allaiter lorsque Myozyme est utilisé.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés avec Myozyme.

4.8 Effets indésirables

La plupart des effets indésirables rapportés chez 39 patients atteints de la forme infantile (voir section 5.1) traités par Myozyme pendant une période allant jusqu'à plus d'un an (76 semaines) au cours de deux études cliniques ont été dus aux manifestations de la maladie de Pompe et non en relation avec l'administration de Myozyme. Les effets indésirables au médicament (EI) sont énumérés par classe d'organes dans le tableau 1. Les EI de la liste sont signalés chez plus d'un patient et indiqués sous forme de pourcentage de patients présentant l'EI, le nombre absolu de patients étant entre parenthèses.

Les EI ont été surtout d'intensité légère à modérée et la plupart sont survenus pendant la perfusion ou pendant les 2 heures qui ont suivi la perfusion (RAP). Les réactions sévères à la perfusion ont inclus : urticaire, râles, tachycardie, baisse de la saturation en oxygène, bronchospasme, tachypnée, œdème périorbitaire et hypertension, toutes ces manifestations étant survenues chez un même patient, à l'exception de l'urticaire (2 patients).

Tableau 1

Classe d'organe	Termes usuels	Fréquence (nombre de patients) N = 39
Affections psychiatriques	Agitation	5% (2 pts)
Affections du système nerveux	Tremblements	5% (2 pts)
Affections cardiaques	Tachycardie	8% (3 pts)
	Cyanose	5% (2 pts)
Affections vasculaires	Rougeurs	13% (5 pts)
	Hypertension	5% (2 pts)
	Pâleur	5% (2 pts)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	8% (3 pts)
	Tachypnée	8% (3 pts)
Affections gastro-intestinales	Vomissements	5% (2 pts)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire	13% (5 pts)
	Rash	10% (4 pts)
	Rash maculaire	5% (2 pts)
	Erythème	5% (2 pts)
	Eruptions maculo-papuleuses	5% (2 pts)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	15% (6 pts)
	Frissons	5% (2 pts)
Investigations	Baisse de la saturation en oxygène	8% (3 pts)
	Augmentation de la rétininekinase MB	5% (2 pts)
	Augmentation de tension artérielle	5% (2 pts)

Un nombre limité de patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe (voir section 5.1) a été traité par Myozyme. Les EI rapportés chez 2 des 9 patients à forme tardive ayant reçu jusqu'à 1 an de traitement par Myozyme dans 3 études différentes, ont inclus : augmentation de la fréquence cardiaque, hypertension, céphalées, refroidissement des extrémités, paresthésie, rougeurs, douleur au site de perfusion, réaction au site de perfusion, augmentation de la tension artérielle et vertiges. Ces 2 patients atteints de la forme tardive de la maladie n'ont pas présenté les mêmes EI. Les EI ont été d'intensité légère et

évalués comme étant des RAP. Sur un total de 280 patients traités avec Myozyme lors d'études cliniques et de programmes d'accès étendus, les RAP signalées chez plus d'un patient ont compris : éruptions cutanées, bouffées vasomotrices, urticaire, pyrexie, toux, tachycardie, réduction de la saturation en oxygène, vomissements, tachypnée, agitation, augmentation de la pression artérielle, cyanose, hypertension, irritabilité, pâleur, prurits, haut-le-cœur, frissons, tremblements, hypotension, bronchospasme, érythème, œdème facial, bouffées de chaleur, maux de tête, hyperhidrose, larmolements accrus, livedo reticularis, nausées, œdème périorbitaire, hyperactivité et respiration sifflante. Ces RAP rapportées comme sévères chez plus d'un patient ont compris : pyrexie, réduction de la saturation en oxygène, tachycardie, cyanose et hypotension. Un seul cas d'œdème de Quincke d'intensité sévère a été rapporté. Des RAP avec menace du pronostic vital, dont un patient présentant un choc anaphylactique, ont été rapportées chez 3 des 280 patients (voir section 4.4). Chez quarante patients présentant des RAP modérées à sévères ou récurrentes, les anticorps IgE spécifiques à Myozyme ont été évalués ; trois ont été testés positifs dont un a présenté une réaction anaphylactique.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Dans les études cliniques des doses allant jusqu'à 40 mg/kg de poids corporel ont été utilisées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits à visée digestive et métabolique – enzymes

Code ATC : A16AB07 alpha alglucosidase.

L'alpha alglucosidase est une forme recombinante de l'α-glucosidase acide humaine, produite par la technologie de l'ADN recombinant au moyen d'une culture de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

La maladie de Pompe

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

La présentation clinique de la maladie de Pompe peut être décrite comme un spectre morbide depuis la forme infantile à progression rapide (survenue des symptômes de la maladie de Pompe généralement dans la première année de la vie et une espérance de vie très courte) jusqu'à la forme tardive de progression moins rapide. La forme d'apparition infantile de la maladie de Pompe est caractérisée par un dépôt massif de glycogène dans le cœur et les muscles squelettiques, se traduisant toujours par une cardiomyopathie à progression rapide, une faiblesse musculaire généralisée et une hypotonie. Le développement moteur est souvent totalement arrêté, ou si des progrès moteurs sont accomplis, ils sont ultérieurement perdus. Le décès intervient généralement en raison d'un arrêt cardiaque et/ou d'une insuffisance respiratoire dans la première année. Une étude rétrospective de l'histoire naturelle de la maladie de Pompe chez des patients souffrant d'une forme infantile (n = 168) a montré que l'âge médian de survenue des symptômes était de 2,0 mois et que l'âge médian au décès était de 9,0 mois. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont montré des % de survie à l'âge de 12, 24 et 36 mois de respectivement 26 %, 9 % et 7 %.

Une forme atypique de la forme infantile de la maladie de Pompe, de progression plus lente, a été décrite. Elle est caractérisée par une cardiomyopathie moins sévère et par conséquent par une survie plus prolongée. La forme tardive de la maladie de Pompe se manifeste pendant la petite enfance, l'enfance, l'adolescence ou même à l'âge adulte et progresse beaucoup plus lentement que la forme infantile. En général, elle se caractérise par la présence d'une activité GAA résiduelle suffisante pour prévenir le développement d'une cardiomyopathie, cependant certaines atteintes cardiaques ont été signalées jusqu'à 4% environ des patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe. Les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe présentent en général une myopathie progressive, essentiellement des muscles proximaux des ceintures pelvienne et scapulaire, avec différentes atteintes respiratoires, le stade ultime étant un handicap majeur et/ou la nécessité d'une assistance respiratoire. Le délai d'évolution de la maladie est extrêmement variable et imprévisible, certains patients connaissant une rapide détérioration des fonctions musculaires squelettiques et respiratoires entraînant une perte de la marche et une insuffisance respiratoire, d'autres évoluant moins rapidement et d'autres encore présentant une dissociation dans la progression des atteintes des muscles squelettiques et respiratoires. L'hypothèse est que Myozyme restaure l'activité de la GAA lysosomale pour stabiliser ou restaurer les fonctions musculaires cardiaques et squelettiques (y compris les muscles respiratoires). En raison de l'effet de la barrière hémato-méningée et de la taille de l'enzyme, le passage de l'alpha alglucosidase dans le système nerveux central est peu probable.

Forme infantile de la maladie de Pompe

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

Le critère d'évaluation principal de l'essai pivot a été le délai entre le diagnostic et la survenue d'un événement (décès et/ou assistance respiratoire invasive). Toutefois, la survie sans assistance respiratoire invasive n'a pas été enregistrée pour la population historique et une comparaison de ce critère d'évaluation n'a donc pas été possible. Après 52 semaines de traitement, les 18 patients traités 7 avec Myozyme étaient en vie et 15 d'entre eux l'étaient sans assistance respiratoire invasive alors qu'un seul des 42 patients du groupe de la cohorte historique restait en vie à l'âge de 18 mois. La comparaison des courbes de survie depuis le diagnostic par rapport à la population témoin historique a été réalisée au moyen d'un modèle de régression de Cox. Après 52 semaines, les patients traités avec Myozyme ont montré une survie prolongée par comparaison à celle de la cohorte historique non traitée (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats des critères d'évaluation de l'étude au moyen du modèle de régression de Cox

Patients traités	Comparateur historique de référence	Critère d'évaluation	Ratio du risque des effets du traitement	Intervalle de confiance à 95%	Valeur p
N = 18	N = 42	Survie	0,01	(0,00 ; ,10)	<0,0001

Remarque : Les résultats proviennent d'un modèle de régression de Cox qui inclut le traitement comme co-variable dépendant du temps, et aussi l'âge au diagnostic et l'âge à l'apparition des symptômes. Les sujets du groupe de référence historique sont nés en 1993 ou après.

Les indices échocardiographiques de l'amélioration de la cardiomyopathie ont été mesurés par la diminution de la masse ventriculaire gauche (MVG). Les 12 patients dont les données ont été disponibles ont montré une diminution de la MVG par comparaison aux valeurs initiales (diminution moyenne de 57,6 %). Treize patients (72,2 %) ont obtenu des gains de la fonction motrice par rapport aux valeurs initiales, mesurés par les scores de performance motrice à l'âge équivalent de l'AIMS (Alberta Infant Motor Scale). Le maintien ou l'amélioration de la croissance par rapport aux valeurs initiales après 26 semaines de traitement par Myozyme ont été démontrés chez 72,2 à 93,8 % des patients. Les analyses d'efficacité n'ont pas révélé de différences entre les 2 groupes posologiques pour ce qui est de la survie, de la survie sans assistance respiratoire invasive, de la réduction de la MVG, des améliorations des paramètres de croissance et de l'acquisition des étapes du développement moteur. Sur la base de ces résultats, la dose de 20 mg/kg une fois toutes les 2 semaines est recommandée. Un deuxième essai clinique ouvert a aussi évalué la tolérance et l'efficacité de Myozyme chez 21 patients essentiellement atteints d'une forme infantile atypique de la maladie de Pompe dont l'âge était compris entre 6 mois et 3,5 ans au début du traitement. Les patients ont reçu 20 mg/kg de Myozyme toutes les deux semaines pendant 52 semaines. La survie chez les patients traités a été comparée à celle d'une cohorte semblable de sujets historiques non traités au moyen d'un modèle de régression de Cox (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats pour la survie au moyen du modèle de régression de Cox

Patients traités	Comparateur historique de référence	Critère d'évaluation	Ratio du risque des effets du traitement	Intervalle de confiance à 95%	Valeur p
N=21	N=48	Survie	0,29	(0,11 ; 0,81)	0,018

Remarque : Les résultats proviennent d'un modèle de régression de Cox qui inclut le traitement comme co-variable dépendant du temps, et aussi l'âge au diagnostic et l'âge à l'apparition des symptômes. Les sujets du groupe de référence historique sont nés en 1995 ou après.

Des données supplémentaires d'efficacité ont été disponibles pour les 15 premiers patients. Chez les 10 patients qui n'avaient initialement pas d'assistance respiratoire invasive, 50 % sont restés dans ce cas après 52 semaines de traitement, tandis que les 5 patients initialement sous assistance respiratoire invasive ont toujours eu besoin de ventilation tout au long de l'étude (un patient est décédé avant la semaine 26). Treize des 15 patients (86,6 %) ayant des données de suivi ont montré une amélioration des indices échocardiographiques de la cardiomyopathie par rapport aux valeurs initiales mesurée par une réduction de la MVG. Quatre-vingts pour cent à 93,3 % ont montré un maintien ou une amélioration des paramètres de croissance. Six patients (40 %) ont présenté des gains mesurables de la fonction motrice, mesurés par des augmentations des scores d'âge équivalent par rapport aux valeurs initiales selon l'échelle AIMS ou Peabody Development Motor Scale (PDMS-2). L'immense majorité des patients ayant une forme infantile de la maladie de Pompe traités par Myozyme montre une amélioration des fonctions cardiaques ainsi qu'une stabilisation ou des améliorations des paramètres de croissance. En revanche, les réponses des fonctions motrices et respiratoires au traitement ont été plus variables. Les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe qui ont connu des améliorations motrices, avaient initialement une meilleure conservation de la fonction motrice et une plus faible concentration initiale de glycogène dans le quadriceps. Il convient de noter qu'une plus grande proportion de patients ayant de meilleurs résultats moteurs présente une stabilisation ou une amélioration des paramètres de croissance (poids), alors que la grande majorité des patients, quels que soient

leurs résultats moteurs ou les valeurs initiales, présentent une inversion de la cardiomyopathie, mesurée par des variations du score z de la MVG.

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

Forme d'apparition tardive de la maladie de Pompe

Un essai clinique en ouvert a évalué la tolérance et l'efficacité de Myozyme chez 5 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe dont l'âge était compris en début de traitement entre 5 et 15 ans. Les patients ont reçu 20 mg/kg de Myozyme toutes les deux semaines pendant 26 semaines. Tous les patients se déplaçaient sans assistance et tous sauf un n'ont pas eu besoin d'une forme quelconque de ventilation assistée (1 patient a nécessité une assistance respiratoire nocturne non invasive). Parmi les trois patients dont l'atteinte pulmonaire était significative à la baseline (pourcentage de capacité vitale forcée (CVF) en position assise compris entre 58 et 67 %), deux ont montré des améliorations cliniquement significatives de la CVF en position assise (entre +11,5 et +16 %) en semaine 26. L'évaluation de la fonction motrice a donné des résultats disparates. Dix patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe à un stade avancé (c'est-à-dire 10/10 en fauteuil roulant et 9/10 sous respirateur) âgés de 9 à 54 ans, ont été traités dans des programmes d'accès étendu au traitement avec 20-40 mg/kg d'alpha alglucosidase toutes les deux semaines selon des durées variables comprises entre 6 mois et 2,5 ans. Les bénéfices respiratoires observés chez les patients ont inclus une amélioration cliniquement significative de la CVF de 35 % chez un patient et des réductions significatives du nombre d'heures de ventilation assistée nécessaires chez 2 patients. Les bénéfices du traitement sur la fonction motrice, y compris une récupération d'aptitudes motrices perdues, ont été observés chez certains patients. Un seul patient a pu s'affranchir du fauteuil roulant. Dans ce groupe de patients, la réponse motrice observée a également été variable.

Registre Pompe

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans un essai pivot incluant 18 patients, la pharmacocinétique de Myozyme a été évaluée chez 15 patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (tous âgés de moins de 6 mois au début du traitement) qui ont reçu des doses de 20 mg/kg ou de 40 mg/kg d'alpha alglucosidase en perfusion de respectivement 4 à 6,5 heures. Les propriétés pharmacocinétiques ont été proportionnelles à la dose et n'ont pas varié dans le temps. Après la première et la sixième perfusion de Myozyme, les concentrations plasmatiques maximales moyennes (Cmax) ont été comprises entre 178,2 et 263,7 µg/ml pour les deux posologies, respectivement de 20 mg/kg et de 40 mg/kg. L'aire moyenne sous la courbe concentration plasmatique-temps (AUC_{0-∞}) a été comprise entre 977,5 et 1 872,5 µg·h/ml pour les posologies de 20 mg/kg et de 40 mg/kg. La clairance plasmatique moyenne (CL) a été de 21,9 ml/h/kg et le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) a été de 66,2 ml/kg pour les deux posologies avec une faible variabilité entre sujets, respectivement 15 % et 11 %. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne (t_{1/2}) a été de 2,75 heures pour les deux groupes posologiques.

La pharmacocinétique de Myozyme a aussi été évaluée dans un essai distinct sur 21 patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (tous âgés de 6 mois à 3,5 ans au début du traitement) qui ont reçu des doses de 20 mg/kg d'alpha alglucosidase. Chez 12 patients dont les données sont disponibles, les valeurs AUC_{0-∞} et Cmax ont été environ équivalentes à celles observées pour le groupe posologique à 20 mg/kg de l'essai pivot. La t_{1/2} d'approximativement 2 à 3 heures a aussi été similaire dans ce groupe de patients. La pharmacocinétique de Myozyme a été évaluée dans un essai chez 5 patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive âgés de 6 à 15 ans qui ont reçu 20 mg/kg d'alpha alglucosidase toutes les 2 semaines. Il n'y a pas eu de différence dans le profil pharmacocinétique de Myozyme chez des patients atteints de la forme tardive de la maladie comparée à celui de patients atteints de la forme infantile de la maladie.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études de tolérance pharmacologique et d'études de toxicité de doses uniques ou répétées. Aucun effet indésirable significatif n'a été observé dans une étude embryofœtale chez la souris. Les données d'une étude sur la fécondité et le développement embryonnaire précoce chez la souris n'ont pas été concluantes. Les effets potentiels sur la reproduction et le développement n'ont pas été totalement établis.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Phosphate monosodique monohydraté
Phosphate disodique heptahydraté
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois

Après dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8 °C lorsque conservé à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination

Myozyme doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables, puis dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et administré par perfusion intraveineuse. La reconstitution et la dilution doivent être réalisées conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier en ce qui concerne l'asepsie. En raison de la nature protéique du produit, la formation de particules peut se produire dans la solution reconstituée et dans les poches de perfusion finales. En conséquence, un filtre en ligne à faible pouvoir de fixation protéique, de 0,2 micron doit être utilisé pour l'administration. Il a été démontré que l'emploi d'un filtre en ligne de 0,2 micron retient les particules visibles sans entraîner de perte apparente de protéine ni d'activité. Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction de la posologie (mg/kg) de chaque patient et sortir les flacons nécessaires du réfrigérateur afin de leur permettre d'atteindre la température ambiante (environ 30 minutes). Myozyme ne contenant pas de conservateur, chaque flacon de Myozyme est exclusivement à usage unique.

Utiliser une technique aseptique

Reconstitution

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

Dilution

Une fois reconstitué comme décrit ci-dessus, la solution reconstituée du flacon contient 5 mg d'alpha alglucosidase par ml. Le volume reconstitué permet le prélèvement précis de 10,0 ml (équivalent à 50 mg) de chaque flacon. Celui-ci doit alors être encore dilué comme suit : prélever lentement la solution reconstituée de chaque flacon jusqu'à obtenir le volume pour la dose du patient. La concentration finale recommandée d'alpha alglucosidase dans les poches de perfusion est comprise entre 0,5 mg/ml et 4 mg/ml. Retirer l'air à l'intérieur de la poche de perfusion. Retirer aussi un volume de chlorure de sodium à 0,9 % qui sera remplacé par un volume équivalent de Myozyme reconstitué. Injecter lentement le Myozyme reconstitué directement dans la solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Retourner doucement ou masser la poche de perfusion pour mélanger la solution diluée. Ne pas secouer ni agiter excessivement la poche de perfusion. La solution de perfusion finale doit être administrée aussi tôt que possible après la préparation. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Pays-bas

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

EU/1/06/333/001-003

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

29/03/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juillet 2006