

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myozyme 50 mg poeder voor concentraat voor infusieoplossing.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een flacon bevat 50 mg alglucosidase alfa.

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

Zie sectie 6.1 voor een volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor infusieoplossing.

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). De voordelen van Myozyme voor patiënten met laat-verworven ziekte van Pompe zijn nog niet vastgesteld (zie sectie 5.1).

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. De aanbevolen dosering van alglucosidase alfa is 20 mg/kg lichaamsgewicht, eens in de 2 weken als een intraveneus infuus toegediend. Infusies dienen stapsgewijs te worden toegediend. Het verdient de 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 sectie 4.8 beschreven.

Dosering voor kinderen, adolescenten, volwassenen en ouderen:

De veiligheid en werkzaamheid van Myozyme is voornamelijk geëvalueerd bij kinderen die in leeftijd varieerden van zuigeling tot adolescenten. Er zijn geen aanwijzingen dat speciale aandacht gegeven moet worden wanneer Myozyme wordt toegediend aan kinderen, adolescenten, volwassenen of ouderen.

De veiligheid en werkzaamheid van Myozyme zijn niet geëvalueerd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie en er bestaan geen specifieke doseringsaanbevelingen voor deze patiënten. De reactie van de patiënt op de behandeling dient regelmatig te worden geëvalueerd op basis van een uitgebreide evaluatie van alle klinische manifestaties van de ziekte.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid (anafylactische reactie) voor het werkzame bestanddeel of een van de hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Bij een aantal patiënten zijn tijdens de infusie met Myozyme levensbedreigende anafylactische reacties, zoals anafylactische shock, waargenomen (zie paragraaf 4.8). Sommige van deze reacties traden op bij patiënten met laat-verworven ziekte van Pompe. Aangezien zich ernstige infusiegerelateerde reacties kunnen voordoen, dienen geschikte medische ondersteunende maatregelen direct beschikbaar te zijn wanneer Myozyme wordt toegediend. Als zich ernstige 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. Ongeveer 39% van de patiënten die met Myozyme behandeld zijn ontwikkelde infuusgerelateerde bijwerkingen, gedefinieerd als elke bijwerking die tijdens de infusie of in de uren na de infusie optreedt. Sommige reacties waren ernstig van aard (zie sectie 4.8). Er werd een trend waargenomen bij patiënten die met een hogere dosis (40 mg/kg) behandeld werden, dat deze meer symptomen ontwikkelden bij infuusgerelateerde bijwerkingen. Patiënten dienen zorgvuldig geobserveerd te worden en alle infusiegerelateerde bijwerkingen, vertraagde reacties en eventuele immunologische reacties dienen gerapporteerd te worden. Patiënten die ten tijde van de Myozyme-infusie een acute ziekte (bv. pneumonie) hebben, lijken een grotere kans te hebben op infuusgerelateerde bijwerkingen. Voorafgaand aan de toediening van Myozyme dient de klinische toestand van de patiënt zorgvuldig beoordeeld te worden. Patiënten die infusiegerelateerde bijwerkingen hebben ondervonden dienen behoedzaam behandeld te worden wanneer Myozyme opnieuw toegediend wordt (zie sectie 4.3 en 4.8). Milde bijwerkingen van voorbijaande 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 corticosteroiden. 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 met geavanceerde ziekte van Pompe kan de hart- en ademhalingsfunctie gecompromiteerd zijn, waardoor ze een hoger risico lopen

op ernstige complicaties van infusiegerelateerde reacties. Deze patiënten dienen derhalve tijdens de toediening van Myozyme nauwkeurig bewaakt te worden. In klinisch onderzoek ontwikkelde een meerderheid van de patiënten IgG-antilichamen tegen rhGAA, meestal binnen 3 maanden na start van de behandeling. Het is dus te verwachten dat bij de meeste patiënten die met Myozyme behandeld worden seroconversie optreedt. Patiënten die met een hogere dosis (40 mg/kg) behandeld werden, vertoonden de tendens hogere titers van antilichamen te ontwikkelen. Er lijkt geen correlatie te bestaan tussen het begin van infusiegerelateerde bijwerkingen en het tijdstip waarop antilichamen gevormd worden. Een van de IgG-positieve patiënten testte positief voor inhiberende effecten bij in vitro testen. Door de zeldzaamheid van de aandoening en de beperkte ervaring tot op heden, is het effect van de vorming van antilichamen op de veiligheid en de werkzaamheid op dit moment niet volledig vastgesteld. Antilichaamtiteren dienen regelmatig gecontroleerd te worden. In één patiënt met infantiele verworven ziekte van Pompe, die over een langere periode zeer regelmatige doses rhGAA ontving (10 mg/kg 5 keer per week), werd een tijdelijk nefrotisch syndroom geconstateerd dat zich na tijdelijke onderbreking van de ERT oploste.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele geneesmiddelinteractieonderzoeken uitgevoerd met alglucosidase alfa. Aangezien alglucosidase alfa een recombinant humaan eiwit is, is het een onwaarschijnlijke kandidaat voor cytochroom P450 gemedeerde geneesmiddeleninteracties.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Myozyme mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Alglucosidase alfa kan in melk uitgescheiden worden. Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over de effecten van alglucosidase alfa op pasgeboren baby's via de moedermelk, wordt aanbevolen de borstvoeding tijdens het gebruik van Myozyme te staken.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen die tijdens twee klinische onderzoeken gerapporteerd werden bij 39 patiënten met de infantiel-verworven ziekte- (zie sectie 5.1), die tot meer dan een jaar (76 weken) behandeld werden met Myozyme, waren consistent met de symptomen van de ziekte van Pompe en waren niet gerelateerd aan de toediening van Myozyme. Bijwerkingen staan per orgaancategorie vermeld in Tabel 1. De bijwerkingen zijn gerapporteerd bij meer dan 1 patiënt en worden vermeld als het percentage patiënten dat de bijwerking heeft ervaren, waarbij het absolute aantal patiënten tussen haakjes staat. 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. Ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen waren urticaria, rhonchi, tachycardie, verlaagde zuurstofsaturatie, bronchospasmen, tachypneu, periorbitaal oedeem en hypertensie, die zich allen bij een enkele patiënt voordeden, behalve urticaria (2 patiënten).

Tabel 1.

Orgaancategorie	Voorkeursterm	Frequentie (aantal patiënten) N = 39
Psychiatrische aandoeningen	Agitatie	5% (2 ptn)
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Tremor	5% (2 ptn)
Hartaandoeningen	Tachycardie	8% (3 ptn)
	Cyanose	5% (2 ptn)
Vasculaire aandoeningen	Rood worden in het gezicht	13% (5 ptn)
	Hypertensie	5% (2 ptn)
	Bleekheid	5% (2 ptn)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en Mediastinumaandoeningen	Hoesten	8% (3 ptn)
	Tachypnoe	8% (3 ptn)
Aandoeningen van het maag-darmkanaal	Braken	5% (2 ptn)
Huid- en onderhuids Weefselaandoeningen	Urticaria	13% (5 ptn)
	Uitslag	10% (4 ptn)
	Eruptio macularis	5% (2 ptn)
	Erytheem	5% (2 ptn)
	Maculopapulaire uitslag	5% (2 ptn)
Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening	Koorts	15% (6 ptn)
	Rillingen	5% (2 ptn)
Onderzoeken	Verlaagde zuurstofsaturatie	8% (3 ptn)
	Verhoogde creatine fosfokinase MB in bloed	5% (2 ptn)
	Verhoogde bloeddruk	5% (2 ptn)

Een beperkt aantal patiënten met laat-verworven (late-onset) ziekte van Pompe (zie sectie 5.1) zijn met Myozyme behandeld. Bijwerkingen die in 3 verschillende onderzoeken gerapporteerd werden bij 2 van 9 patiënten met laat-verworven ziekte van Pompe die met Myozyme behandeld werden, waren een verhoogde hartslag, hypertensie, hoofdpijn, perifere koudheid, paresthesie, rood worden, pijn op de plaats van de infusie, reactie op de plaats van de infusie, verhoogde bloeddruk en duizeligheid. De 2 patiënten met laat-

verworven ziekte van Pompe hadden niet dezelfde bijwerkingen. De bijwerkingen waren mild van aard en werden beoordeeld als een infusiegerelateerde bijwerking. Infusiegerelateerde bijwerkingen die Bijbij meer dan 1 patiënt werd van de 280 patiënten die met Myozyme behandeld werden in klinische onderzoeken en speciale programma's werden gemeld van zijn uitslag, blozen, urticaria, koorts, hoest, tachycardie, verlaagde zuurstofverzadiging, overgeven, tachypneu, agitatie, verhoogde bloeddruk, cyanose, hypertensie, prikkelbaarheid, bleekheid, pruritus, kokhalzen, rillingen, tremors, hypotensie, bronchospasmen, erytheem, gezichtsedeem, warm gevoel, hoofdpijn, hyperhidrose, toegenomen tranenvloed, livedo reticularis, misselijkheid, periorbitaal oedeem, rusteloosheid en piepende ademhaling. Infusiegerelateerde bijwerkingen die door meer dan 1 patiënt als ernstig werden gerapporteerd waren koorts, verlaagde zuurstofverzadiging, tachycardie, cyanose en hypotensie. Er was één melding van angioneurotisch oedeem dat van ernstige aard was. Levensbedreigende infusiegerelateerde bijwerkingen, waaronder één patiënt met anafylactische shock zijn gemeld bij 3 van de 280 patiënten (zie paragraaf 4.4). Veertig patiënten met matige tot ernstige of terugkerende infusiegerelateerde bijwerkingen zijn geëvalueerd op de aanwezigheid van voor Myozyme specifieke IgE-antilichamen; drie patiënten testten positief, waaronder één patiënt met een anafylactische reactie.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. In klinische onderzoeken zijn doses tot 40 mg/kg lichaamsgewicht gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Spijsverteringskanaal en stofwisselingsproducten – enzymen.

ATC-code: A16AB07 alglucosidase alfa.

Alglucosidase alfa is een recombinante vorm van humaan zure α -glucosidase en wordt geproduceerd met behulp van recombinante DNA-technologie met een Chinese hamster ovarium (CHO)-cellijn.

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 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 atypisch vorm van 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 laat-verworven ziekte van Pompe melding is gemaakt van enige hartaandoeningen.

Patiënten met 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 ademhalingsspieren 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 ademhalingsspieren ongelijke tred. Het wordt voorondersteld dat Myozyme de lysosomale GAA-activiteit herstelt, waardoor de functie van hart- en

skeletspieren gestabiliseerd of hersteld wordt (inclusief de ademhalingsspieren). Door de bloed-hersenbarrière en de afmeting van het enzym is het onwaarschijnlijk dat alglucosidase alfa opgenomen wordt in het centrale zenuwstelsel.

Infantiel verworven ziekte van Pompe

De veiligheid en werkzaamheid van Myozyme is geëvalueerd in een gerandomiseerd, open label, pivot-onderzoek met 18 niet-beademde patiënten met infantiel verworven Pompe die bij het begin van de behandeling 6 maanden of jonger waren, vergeleken met een historische controle groep. Het niet-behandelde historische cohort kwam overeen met de populatie van het pivot-onderzoek en was afgeleid van een retrospectieve studie naar het natuurlijk beloop (n = 42) bij patiënten met infantielverworven ziekte van Pompe. Patiënten werden gerandomiseerd en kregen gedurende een periode van 52 weken om de 2 weken 20 mg/kg of 40 mg/kg. Het primaire eindpunt van het pivot-onderzoek was de 'time to event' (overlijden en/of invasieve beademing) vanaf het tijdstip waarop de ziekte vastgesteld was. In de historische populatie 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 de historische cohort in leven was op een leeftijd van 18 maanden (zie tabel 2).

Tabel 2: Resultaten voor onderzoekseindpunten volgens regressiemodel van Cox

Behandelde patiënten	Historische referentiegroep	Eindpunt	Risicoverhouding behandelingseffect	95% betrouwbaarheidsinterval	p-waarde
N=18	N=42	Survival	0,01	(0,00; 0,10)	<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 in de historische referentiegroep werden in 1993 of later geboren.

Echocardiografische indices voor cardiomyopathie verbeterden zoals gemeten in een afname van linker ventrikelmassa (LVM). Alle 12 patiënten met beschikbare data vertoonden een afname in de LVM in vergelijking tot de uitgangswaarden (gemiddelde afname 57,6%). Dertien patiënten (72,2% hadden een betere motorische functie ten opzichte van de uitgangswaarde zoals gemeten door leeftijdsequivalente motorfunctiescores op de Alberta Infant Motor Scale (AIMS). 72,2-93,8% van de patiënten vertoonden na een behandeling van 26 weken met Myozyme stabiliteit of verbetering in de groei ten opzichte van de uitgangsmeting. Een analyse van de werkzaamheid vertoonde geen 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 twee weken aanbevolen. In een tweede open-label klinisch onderzoek werd de veiligheid en werkzaamheid van Myozyme geëvalueerd bij 21 patiënten met een voornamelijk atypische vorm van 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 om de 2 weken 20 mg/kg Myozyme. De overleving bij de behandelde patiënten werd met behulp van een Cox-regressieanalyse van de proportionele risico's vergeleken met een soortgelijk cohort van niet-behandelde historische patiënten (zie Tabel 3).

Tabel 3: Overlevingsresultaten volgens het Cox-regressiemodel

Behandelde patiënten	Historische referentiegroep	Eindpunt	Risicoverhouding behandelingseffect	95% betrouwbaarheidsinterval	p-waarde
N=21	N=48	Survival	0,29	(0,11; 0,81)	0,018

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 in de historische referentiegroep werden in 1993 of later geboren.

Aanvullende werkzaamheidsgegevens waren beschikbaar voor de eerste 15 patiënten. Van de 10 patiënten die bij baseline vrij van invasieve beademingsondersteuning waren, bleef 50% vrij na een behandeling van 52 weken, terwijl alle 5 patiënten die bij baseline invasieve beademing kregen, gedurende het hele onderzoek invasief beademd moesten worden (één patiënt overleed voor week 26). Dertien van de 15 patiënten (86,6%) met follow-up gegevens vertoonden verbetering in de echocardiografische indices voor cardiomyopathie ten opzichte van baseline door een afname in LVM. Tachtig procent tot 93,3% vertoonde stabiliteit of verbetering in de groeiparameters. Zes patiënten (40 %) hadden meetbare vooruitgang in motorische functie zoals bepaald door een toename in de scores ten opzichte van baseline op de AIMS en/of de Peabody Development Motor Scale (PDMS-2). Het overgrote deel van de patiënten met infantiel-verworven ziekte van Pompe, die met Myozyme behandeld werden, vertoonden 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 infantiel-verworven ziekte van Pompe, die motorische vooruitgang vertoonden, behielden hun motorische functie beter en hadden bij

baseline lagere glycoeënspiegels 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 van cruciaal belang zijn voor de beste uitkomst bij deze patiënten met infantiel-verworven ziekte van Pompe.

Laat-verworven ziekte van Pompe

In een open-label klinisch onderzoek werd de veiligheid en werkzaamheid van Myozyme geëvalueerd bij 5 patiënten met laat-verworven ziekte van Pompe, die bij aanvang van de behandeling in leeftijd varieerden van 5 tot 15 jaar. Patiënten kregen gedurende 26 weken om 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 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 om de twee weken met 20-40 mg/kg alglucosidase alfa behandeld gedurende een periode die varieerde van 6 maanden tot 2,5 jaar, via een speciaal 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.

Pompe registry

Medische beroepsbeoefenaars worden aangemoedigd patiënten bij wie de ziekte van Pompe gediagnosticeerd is, te registreren op www.PompeRegistry.com. Patiëntgegevens 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 response op de enzymvervangingstherapie over tijd, met als uiteindelijk doel de klinische uitkomst voor deze patiënten te verbeteren.

5.2 Farmacokinetische gegevens

In een pivot-onderzoek met 18 patiënten werden de farmacokinetische eigenschappen van Myozyme geëvalueerd bij 15 patiënten met 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. De farmacokinetische eigenschappen waren dosisafhankelijk en veranderden niet met de tijd. Na de eerste en de zesde infusie met Myozyme varieerde de gemiddelde maximum plasmaconcentratie (C_{max}) respectievelijk van 178,2 tot 263,7 µg/ml voor de 20 mg/kg en de 40 mg/kg doseringsgroepen. De gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC_{0-∞}) varieerde van 977,5 tot 1.872,5 µg·uur/mL voor de 20 mg/kg en de 40 mg/kg doseringsgroepen. De gemiddelde klaring uit het plasma (CL) was 21,9 mL/uur/kg en het gemiddelde steady state verdelingsvolume (V_{ss}) was 66,2 mL/kg voor beide doseringsgroepen met een kleine tussen-proefpersoon variatie van respectievelijk 15% en 11%. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) was 2,75 uur voor de twee doseringsgroepen. De farmacokinetische eigenschappen van Myozyme werden eveneens geëvalueerd in een afzonderlijk onderzoek bij 21 patiënten met 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_{0-∞}- 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. De farmacokinetische eigenschappen van alglucosidase alfa werden geëvalueerd in een onderzoek bij 5 patiënten met laat-verworven ziekte van Pompe in de leeftijd van 6 tot 15 jaar die om de week 20 mg/kg Myozyme kregen. Vergeleken met de infantiel-verworven patiënten was er geen verschil in het farmacokinetische profiel van Myozyme van patiënten met de laat-verworven ziekte.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische data brengen geen speciale risico's voor mensen aan het licht; deze data zijn afkomstig van farmacologisch veiligheidsonderzoek, onderzoek naar de toxiciteit van enkelvoudige en herhalingsdoseringen. Er werden geen significante bijwerkingen waargenomen in een embryofoetaal onderzoek bij muizen. Gegevens van een vruchtbaarheidsonderzoek en een onderzoek naar de vroege embryonale ontwikkeling waren niet beslissend. De mogelijke effecten op de reproductie en de ontwikkeling zijn niet volledig gekarakteriseerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat

Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat

Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet samen met andere geneesmiddelen in dezelfde infusie worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Na verdunding 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 een koelkast (2-8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de afvoer

Myozyme moet met water voor injecties worden gereconstitueerd, vervolgens worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing en door middel van intraveneuze infusie worden toegediend. Reconstitutie en verdunding 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 infusiezakken. U dient derhalve een 0,2 micron laag eiwitbindende inline filter te gebruiken voor de toediening. Het is aangetoond dat het gebruik van een 0,2 micron inline 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). Aangezien Myozyme geen conserveringsmiddel bevat, is elke flacon Myozyme 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).

Verdunding

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 infusiezak varieert van 0,5 mg/ml tot 4 mg/ml. Verwijder de lucht uit de infusiezak. Verwijder ook een gelijk volume aan 0,9% natriumchloride dat vervangen wordt met gereconstitueerd Myozyme. De gereconstitueerde Myozyme langzaam rechtstreeks in de 0,9% natriumchlorideoplossing injecteren. De infusiezak voorzichtig omdraaien of masseren om de verdunde oplossing te mengen. De infusiezak niet schudden of excessief agiteren. De uiteindelijke infusieoplossing dient zo snel mogelijk na de bereidingstijd toegediend te worden. Enig ongebruikt product of afvalmateriaal dient in overeenstemming met de plaatselijke richtlijnen weggegooid te worden.

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

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

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

EU/1/06/333/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

29/03/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Juli 2006