

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myozyme 50 mg Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 50 mg Alglucosidase alfa.

Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 5 mg Alglucosidase alfa* pro ml. Nach der Verdünnung variiert die Konzentration zwischen 0,5 mg/ml und 4 mg/ml.

*Humane saure α -Glucosidase wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellkulturen der Eierstöcke des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Myozyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesichertem Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase) indiziert.

Myozyme ist für erwachsene und pädiatrische Patienten jeden Alters indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Myozyme muss von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit Morbus Pompe oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen oder neuromuskulären Krankheiten verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Alglucosidase alfa liegt bei 20 mg/kg Körpergewicht bei Anwendung einmal alle 2 Wochen.

Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sollte im Hinblick auf alle klinischen Manifestationen der Krankheit routinemäßig untersucht werden.

Pädiatrische Population und ältere Menschen

Es liegen keine Hinweise vor, dass besondere Vorkehrungen/Vorsichtsmaßnahmen vorzunehmen sind, wenn Myozyme pädiatrischen Patienten jeden Alters oder älteren Patienten verabreicht wird.

Patienten mit Beeinträchtigung von Niere und Leber

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion sind nicht untersucht worden und für diese Patienten können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Myozyme ist als intravenöse Infusion zu verabreichen.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte schrittweise gesteigert werden. Die initiale Infusionsrate sollte nicht mehr als 1 mg/kg/Stunde betragen und alle 30 Minuten allmählich um 2 mg/kg/Stunde auf eine maximale Infusionsrate von 7 mg/kg/Stunde gesteigert werden, vorausgesetzt, es treten keine infusionsbedingten Reaktionen auf. Infusionsbedingte Reaktionen werden in Abschnitt 4.8 beschrieben.

Heiminfusion

Die Infusion von Myozyme zu Hause kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die ihre Infusionen gut vertragen und über einige Monate keine mittelschweren oder schweren infusionsbedingten Reaktionen zeigten. Die Entscheidung, dass ein Patient seine Infusion zu Hause erhält, sollte nach Evaluierung und auf Empfehlung des behandelnden Arztes getroffen werden.

Infrastruktur, Ressourcen und Verfahren für die Heiminfusion, einschließlich Schulungen, müssen vorhanden sein und der medizinischen Fachkraft zur Verfügung stehen. Die Heiminfusion sollte von einer medizinischen Fachkraft überwacht werden, die während der Heiminfusion und für eine bestimmte Zeit danach jederzeit verfügbar sein sollte.

Dosis und Infusionsrate sollten zu Hause konstant bleiben und nicht ohne die Überwachung durch eine medizinische Fachkraft geändert werden.

Der behandelnde Arzt und/oder das Pflegepersonal sollten den Patienten und/oder die Betreuungsperson vor Beginn der Heiminfusion entsprechend informieren.

Treten beim Patienten während der Heiminfusion Nebenwirkungen auf, muss die Infusion sofort unterbrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4). Nachfolgende Infusionen müssen möglicherweise in einem Krankenhaus oder in einer geeigneten ambulanten Einrichtung durchgeführt werden, bis keine derartigen Reaktionen mehr auftreten.

Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, wenn eine erneute Exposition nicht möglich ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Hypersensitivität/anaphylaktische Reaktionen

Bei Patienten mit Morbus Pompe wurden bei der infantilen, juvenilen und adulten Verlaufsform während der Myozyme-Infusionen schwere und lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen berichtet, einschließlich anaphylaktischer Schocks (siehe Abschnitt 4.8). Da die Gefahr schwerer infusionsbedingter Reaktionen besteht, sollte während der Verabreichung von Myozyme eine angemessene medizinische Notfallversorgung, einschließlich technischer Geräte zur kardiopulmonalen Reanimation, unmittelbar verfügbar sein. Bei Auftreten einer schweren Überempfindlichkeit oder einer anaphylaktischen Reaktion ist ein sofortiges Abbrechen der Myozyme-Infusion notwendig und eine angemessene ärztliche Behandlung einzuleiten. Dabei sind die aktuellen medizinischen Standards für die Notfallbehandlung anaphylaktischer Reaktionen zu befolgen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei circa der Hälfte der in klinischen Studien mit Myozyme behandelten infantilen Patienten und 28 % der in einer klinischen Studie mit Myozyme behandelten Patienten mit Morbus Pompe in später Verlaufsform traten infusionsbedingte Reaktionen auf. Infusionsbedingte Reaktionen sind definiert als jede in Zusammenhang stehende Nebenwirkung, die während oder in den Stunden nach der Infusion auftritt. Einige Reaktionen waren schwerer Art (siehe Abschnitt 4.8). Bei infantilen Patienten, die mit einer höheren Dosis (40 mg/kg Körpergewicht) behandelt wurden, ließ sich eine Tendenz beobachten, dass es zu häufigeren infusionsbedingten Reaktionen kam. Bei Patienten mit Morbus Pompe mit infantiler Verlaufsform, die hohe IgG-Antikörpertiter entwickeln, scheint ein höheres Risiko für ein häufigeres Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen zu bestehen. Infusionsbedingte Reaktionen traten jedoch unabhängig von den Antikörpertitern auf. Bei Patienten, bei denen zum Infusionszeitpunkt eine akute Krankheit (z. B. Lungenentzündung, Sepsis) vorliegt, scheint das Risiko infusionsbedingter Reaktionen erhöht zu sein. Vor der Verabreichung von Myozyme sollte der klinische Zustand des Patienten sorgfältig begutachtet werden. Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Alle Fälle von infusionsbedingten Reaktionen, verzögerten Reaktionen und möglichen immunologischen Reaktionen sollten dem Zulassungsinhaber gemeldet werden.

Patienten, bei denen infusionsbedingte Reaktionen (und insbesondere anaphylaktische Reaktionen) aufgetreten sind, müssen bei einer erneuten Anwendung von Myozyme mit besonderer Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Bei leichten oder vorübergehenden Reaktionen ist eine ärztliche Behandlung oder ein Abbrechen der Infusion nicht generell erforderlich. Durch Reduzierung der Infusionsrate, vorübergehende Unterbrechung der Infusion oder generelle Vorbehandlung mit oralen Antihistaminika, Antipyretika bzw. Corticosteroiden konnten die meisten infusionsbedingten Reaktionen wirksam behandelt werden. Infusionsbedingte Reaktionen können zu jedem Zeitpunkt während der Myozyme-Infusion oder generell bis zu 2 Stunden nach der Infusion auftreten, wobei die Wahrscheinlichkeit des Auftretens bei höheren Infusionsraten größer ist.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Pompe liegt möglicherweise eine Beeinträchtigung der Herz- und Atemfunktion vor. Dies kann sie anfälliger gegenüber schweren Komplikationen bei infusionsbedingten Reaktionen machen. Diese Patienten sollten daher während der Verabreichung von Myozyme engmaschiger überwacht werden.

Immunogenität

Die Auswirkung der IgG-Antikörperbildung im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung untersucht. In klinischen Studien entwickelte die Mehrzahl der Patienten IgG-Antikörper gegen Alglucosidase alfa, und eine Serokonversion trat üblicherweise innerhalb von 3 Monaten ab Behandlungsbeginn auf. Bei den meisten mit Myozyme behandelten Patienten ist daher eine Bildung von IgG-Antikörpern zu erwarten. Insgesamt wurde kein Zusammenhang zwischen dem Eintreten infusionsbedingter Reaktionen und dem Zeitpunkt der IgG-Antikörperbildung beobachtet. Infusionsbedingte Reaktionen können bei jeglicher Höhe der Antikörpertiter auftreten, jedoch wurde ein Trend zu häufigeren infusionsbedingten Reaktionen bei höheren IgG-Antikörpertitern beobachtet. Die klinische Auswirkung auf die Wirksamkeit ist multifaktoriell, jedoch ist die Entwicklung hoher und persistierender IgG-Antikörpertiter ein mitbestimmender Faktor.

In Bezug auf IOPD wurde bei Patienten, die mit einer höheren Dosis (40 mg/kg Körpergewicht) behandelt wurden, eine Tendenz zur Entwicklung höherer IgG-Antikörpertiter beobachtet. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der CRIM-Status (kreuzreaktives immunologisches Material) mit der Immunogenität und dem Ansprechen des Patienten auf Enzyersatztherapien assoziiert ist. Ein negativer CRIM-Status, der anzeigt, dass kein endogenes Enzym nachgewiesen wird, ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von hohen und persistierenden IgG-Antikörpertitern. Dieses Risiko ist bei CRIM-negativen Patienten höher als bei CRIM-positiven Patienten und ist ein mitbestimmender Faktor für ein schlechtes klinisches Ergebnis. Allerdings traten hohe und persistierende IgG-Antikörpertiter auch bei einer begrenzten Anzahl von CRIM-positiven Patienten auf, im Allgemeinen mit sehr niedrigen endogenen Enzymwerten.

In Bezug auf LOPD-Patienten zeigte die Mehrheit im Laufe der Zeit entweder anhaltende oder abnehmende Antikörpertiter. Die Entwicklung hoher und persistierender IgG-Antikörpertiter ist bei LOPD-Patienten selten. Daher ist die Auswirkung von IgG-Antikörpern bei LOPD-Patienten begrenzt.

IgG-Antikörpertiter sollten basierend auf dem klinischen Phänotyp überwacht werden. Die Entnahme einer Basisserumprobe vor der ersten Infusion wird dringend empfohlen. Bei IOPD-Patienten wird während des ersten Behandlungsjahres eine regelmäßige Überwachung (Beispiel: alle 3 Monate) und eine anschließende Überwachung in Abhängigkeit von den klinischen Ergebnissen und der Höhe der Antikörpertiter empfohlen. Bei LOPD-Patienten sollte die Antikörperbildung innerhalb von 6 Monaten beurteilt werden und eine anschließende Überwachung erfolgen, wenn dies aufgrund von Sicherheits- und Wirksamkeitsaspekten klinisch gerechtfertigt ist.

Patienten, bei denen Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, sollten außerdem auf IgE-Antikörper gegen Alglucosidase alfa und andere Anaphylaxiemediatoren getestet werden. Bei Patienten, die IgE-Antikörper gegen Alglucosidase alfa entwickeln, scheint bei der erneuten Verabreichung von Myozyme ein höheres Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu bestehen (siehe Abschnitt 4.8). Deswegen sollten diese Patienten während der Anwendung von Myozyme engmaschiger überwacht werden. Bei einigen IgE-positiven Patienten verlief die erneute Myozyme-Gabe erfolgreich, wenn eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit bei niedrigeren Anfangsdosen zur Anwendung kam. Diese Patienten konnten die Behandlung mit Myozyme unter enger klinischer Überwachung fortsetzen.

Immunvermittelte Reaktionen

Schwere kutane Reaktionen, möglicherweise immunvermittelt, einschließlich ulzerativ-nekrotisierender Hautläsionen, wurden im Zusammenhang mit Alglucosidase alfa berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei einigen wenigen Patienten mit Morbus Pompe, die mit Alglucosidase alfa behandelt wurden und hohe IgG-Antikörpertiter (≥ 102.400) aufwiesen (siehe Abschnitt 4.8), trat ein nephrotisches Syndrom auf. Bei diesen Patienten ergab eine Nierenbiopsie eine Ablagerung von Immunkomplexen. Der Zustand besserte sich nach Unterbrechung der Behandlung. Es wird daher empfohlen, bei Patienten mit hohen IgG-Antikörpertitern regelmäßig Urinalysen vorzunehmen.

Patienten sollten während der Behandlung mit Alglucosidase alfa auf Anzeichen und Symptome für systemische immunvermittelte Reaktionen, von denen die Haut sowie andere Organe betroffen sein können, überwacht werden. Wenn immunvermittelte Reaktionen auftreten, ist ein Abbruch der Verabreichung von Alglucosidase alfa zu erwägen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten. Risiken und Nutzen einer erneuten Verabreichung von Alglucosidase alfa nach einer immunvermittelten Reaktion sind gegeneinander abzuwägen. Bei einigen Patienten verlief eine erneute Verabreichung erfolgreich, so dass die Verabreichung von Alglucosidase alfa bei ihnen unter engmaschiger klinischer Überwachung fortgesetzt werden konnte.

Immunmodulation

Immunogenitätsdaten aus klinischen Studien und veröffentlichter Fachliteratur zu CRIM-negativen Patienten mit infantiler Verlaufsform eines Morbus Pompe (IOPD) legen nahe, dass die prophylaktische Anwendung von Therapieschemata zur Induktion einer Immuntoleranz (ITI: *immune tolerance induction*) bei Alglucosidase alfa-naiven Patienten dazu beitragen kann, die Entstehung von

hohen persistierenden Antikörpertitern (HSAT: *high sustained antibody titre*) gegen Alglucosidase alfa zu verhindern oder zu verringern. Daten einer kleinen Anzahl von Patienten, die HSAT mit oder ohne inhibitorischer Aktivität aufwiesen, zeigten eine eingeschränkte Wirkung der ITI. Ein besseres Ansprechen auf die Therapie wurde bei jüngeren Patienten festgestellt, deren Erkrankung weniger fortgeschritten war und die vor Entwicklung von HSAT prophylaktisch eine ITI erhielten. Dies deutet darauf hin, dass eine frühzeitige Einleitung einer ITI den Behandlungserfolg verbessern kann. Das Therapieschema zur ITI sollte auf die individuellen Bedürfnisse eines jeden Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit Morbus Pompe besteht ein erhöhtes Risiko für Atemwegsinfektionen aufgrund des progredienten Einflusses der Grunderkrankung auf die Atemmuskeln. Die Behandlung mit Immunsuppressiva bei Patienten mit Morbus Pompe könnte zudem das Risiko für die Entwicklung schwerer Infektionen erhöhen. Daher ist Wachsamkeit geboten. Bei einigen dieser Patienten wurden tödliche und lebensbedrohliche Atemwegsinfektionen beobachtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da Alglucosidase alfa ein rekombinantes humanes Protein ist, sind Wechselwirkungen durch Metabolisierung am Cytochrom P450-System unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzt Daten aus einer Anwendung von Alglucosidase alfa bei schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Myozyme sollte nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Alglucosidase alfa.

Stillzeit

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Alglucosidase alfa in sehr geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei einem gestillten Säugling ist aufgrund des geringen Übergangs in die Muttermilch und der schlechten Bioverfügbarkeit keine klinische Wirkung zu erwarten. Daher kann das Stillen während der Behandlung mit Myozyme in Betracht gezogen werden. Als Vorsichtsmaßnahme kann eine Unterbrechung des Stillens für die ersten 24 Stunden nach der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Fertilität

Es liegen zu wenige klinische Daten über einen Einfluss von Alglucosidase alfa auf die Fertilität vor, um deren Auswirkung zu beurteilen. Präklinische Daten zeigten keine signifikanten unerwünschten Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Als infusionsbedingte Reaktionen wurden Schwindel, Somnolenz, Tremor und Hypotonie beobachtet, die sich am Tag der Infusion auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Morbus Pompe, infantile Verlaufsform

In klinischen Studien wurden 39 Patienten mit infantiler Verlaufsform mehr als drei Jahre lang mit Myozyme behandelt (168 Wochen mit einem Medianwert von 121 Wochen; siehe Abschnitt 5.1). Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 2 Patienten gemeldet wurden, sind in Tabelle 1 nach Organsystemklassen aufgeführt. Die meisten unerwünschten Ereignisse verliefen leicht bis mittelschwer und nahezu alle traten während der Infusion oder innerhalb von 2 Stunden im Anschluss an die Infusion auf (infusionsbedingte Reaktionen). Von schweren infusionsbedingten Reaktionen, u. a. Nesselsucht, Rasselgeräusche, Tachykardie, verminderte Sauerstoffsättigung, Bronchospasmus, Tachypnoe, periorbitales Ödem und Hypertonie, wurde berichtet.

Morbus Pompe, späte Verlaufsform

In einer 78 Wochen dauernden placebokontrollierten Studie wurden 90 Patienten mit Morbus Pompe mit später Verlaufsform im Alter zwischen 10 und 70 Jahren mit Myozyme oder mit Placebo randomisiert im Verhältnis von 2:1 behandelt (siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt war die Zahl der Patienten, bei denen unerwünschte Reaktionen bzw. schwere unerwünschte Reaktionen auftraten, in beiden Gruppen vergleichbar. Bei den meisten beobachteten unerwünschten Reaktionen handelte es sich um infusionsbedingte Reaktionen. In der Myozyme-Gruppe traten bei geringfügig mehr Patienten als in der Placebo-Gruppe infusionsbedingte Reaktionen auf (28 % im Verhältnis zu 23 %). Diese Reaktionen waren überwiegend nicht schwer, verliefen leicht bis mäßig und verschwanden wieder spontan. Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 2 Patienten berichtet wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Bei 4 mit Myozyme behandelten Patienten wurden folgende schwere unerwünschte Reaktionen berichtet: Angioödem, Beklemmungsgefühl in der Brust, Engegefühl im Hals, nicht kardial ausgelöste Schmerzen in der Brust und supraventrikuläre Tachykardie. Bei 2 von diesen Patienten handelte es sich um durch IgE-Antikörper vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 2 Patienten berichtet) und unter Post-Marketing-Bedingungen, in Expanded-Access-Programmen und in nicht kontrollierten klinischen Studien beobachtete unerwünschte Ereignisse, nach Systemorganklasse, dargestellt nach Häufigkeitskategorien: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Aufgrund der kleinen Patientenpopulation wird ein bei 2 Patienten berichtetes unerwünschtes Ereignis als häufig eingestuft. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden unerwünschte Ereignisse nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Unerwünschtes Ereignis (Bevorzugter MedDRA-Terminus) | | Weitere unerwünschte Ereignisse ⁴ |
|-----------------------------------|------------------|---|--|---|
| | | Morbus Pompe, infantile Verlaufsform ¹ | Morbus Pompe, späte Verlaufsform ² | Morbus Pompe, infantile und späte Verlaufsform |
| Erkrankungen des Immunsystems | häufig | | Überempfindlichkeit | |
| Psychiatrische Erkrankungen | häufig | Erregung | | |
| | nicht bekannt | | | Erregung Unruhe |
| Erkrankungen des Nervensystems | häufig | Tremor | Schwindel Parästhesie Kopfschmerzen ³ | |

| | | | | |
|--|---------------|----------------------------|---|--|
| | nicht bekannt | | | Tremor Kopfschmerzen Somnolenz Synkope Brennen |
| Augenerkrankungen | nicht bekannt | | | Konjunktivitis |
| Herzerkrankungen | sehr häufig | Tachykardie | | |
| | häufig | Zyanose | | |
| | nicht bekannt | | | Herzstillstand Bradykardie Tachykardie Zyanose Palpitationen |
| Gefäßerkrankungen | sehr häufig | Erröten | | |
| | häufig | Hypertonie Blässe | Erröten | |
| | nicht bekannt | | | Hypertonie Hypotonie Vasokonstriktion Blässe |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | sehr häufig | Tachypnoe Husten | | |
| | häufig | | Engegefühl im Hals | |
| | nicht bekannt | | | Atemstillstand Apnoe Atemnot Asthma Bronchospasmus Keuchen Pharyngeale Ödeme Dyspnoe Tachypnoe Engegefühl im Hals Halsschmerzen Stridor Husten Hypoxie |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | sehr häufig | Erbrechen | | |
| | häufig | Würgereflex Übelkeit | Durchfall Erbrechen Übelkeit ³ | |
| | nicht bekannt | | | Abdominalschmerz Würgereflex Dyspepsie Dysphagie |
| | sehr häufig | Urtikaria Hautausschlag | | |

| | | | | |
|--|---------------|---|---|--|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | häufig | Erythem Makulopapulöses Exanthem Makulöses Exanthem Papulöses Exanthem Pruritus | Urtikaria Papulöses Exanthem Pruritus Hyperhidrose | |
| | nicht bekannt | | | Periorbitales Ödem Livedo reticularis Vermehrter Tränenfluss Hautausschlag Erythem Hyperhidrose Palmarerythem Vorübergehende Hautverfärbung Blasen |
| Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes | häufig | | Muskelkrämpfe Muskelzuckungen Myalgie | |
| | nicht bekannt | | | Arthralgie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | nicht bekannt | | | Nephrotisches Syndrom Proteinurie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | sehr häufig | Pyrexie | | |
| | häufig | Reizbarkeit Schüttelfrost | Pyrexie Beklemmungen in der Brust Peripheres Ödem Lokale Schwellungen Müdigkeit ³ Hitzegefühl | |

| | | | | |
|----------------|---------------|---|--------------------|--|
| | nicht bekannt | | | Schmerzen im Brustbereich Gesichtsödem Hitzegefühl Pyrexie Schüttelfrost Beklemmungen in der Brust Reizbarkeit Kälte der Gliedmaßen Asthenie Unwohlsein Kältegefühl Schmerzen an der Infusionsstelle Reaktion an der Infusionsstelle Schwellung an der Infusionsstelle Induration an der Infusionsstelle Extravasat an der Infusionsstelle Erythem an der Infusionsstelle Urtikaria an der Infusionsstelle Pruritus an der Infusionsstelle |
| Untersuchungen | sehr häufig | Verminderte Sauerstoffsättigung | | |
| | häufig | Erhöhter Pulsschlag Erhöhter Blutdruck Erhöhte Körpertemperatur | Erhöhter Blutdruck | |
| | nicht bekannt | | | Verminderte Sauerstoffsättigung Erhöhter Pulsschlag Erniedrigter Blutdruck |

¹ Reaktionen berichtet bei 39 Patienten mit Morbus Pompe mit infantiler Verlaufsform in 2 klinischen Studien.

² Reaktionen berichtet bei 60 Patienten mit Morbus Pompe mit später Verlaufsform in einer placebokontrollierten klinischen Studie.

³ Häufigere Reaktionen bei Patienten mit Morbus Pompe mit später Verlaufsform in der Placebo-Gruppe als in der Myozyme-Gruppe.

⁴ Weitere unerwünschte Ereignisse aus Post-Marketing, Expanded-Access-Programmen und nicht kontrollierten klinischen Studien.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Ereignisse

In klinischen Studien und unter kommerziellem Einsatz von Myozyme kam es bei einer geringen Anzahl von Patienten (< 1 %) während der Infusion zum anaphylaktischen Schock und/oder Herzstillstand, was lebenserhaltende Maßnahmen erforderlich machte. Die Reaktionen traten allgemein kurz nach Beginn der Infusion auf. Die Patienten wiesen eine bestimmte Konstellation von

Anzeichen und Symptomen auf, die vorwiegend respiratorischer, kardiovaskulärer, ödematöser und/oder kutaner Art waren (siehe Abschnitt 4.4).

Wiederkehrende Reaktionen, bestehend aus grippeähnlicher Symptomatik oder der Kombination verschiedener Ereignisse, wie z. B. Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen oder Müdigkeit, die nach der Infusion auftraten und für gewöhnlich für ein paar Tage andauerten, wurden bei einigen Patienten unter Behandlung mit Alglucosidase alfa beobachtet. Bei der Mehrheit der Patienten wurde Alglucosidase alfa in niedrigeren Dosen und/oder einer Vorbehandlung mit Entzündungshemmern und/oder Corticosteroiden erneut erfolgreich verabreicht und ihre Behandlung unter sorgfältiger klinischer Überwachung fortgesetzt.

Patienten mit mittelschweren bis schweren oder wiederholt aufgetretenden infusionsbedingten Reaktionen wurden auf Alglucosidase-alfa-spezifische IgE-Antikörper untersucht; einige Patienten wiesen ein positives Testergebnis auf, darunter waren auch die, bei denen eine anaphylaktische Reaktion aufgetreten war.

Das Auftreten eines nephrotischen Syndroms sowie schwerer kutaner Reaktionen, möglicherweise immunvermittelt, einschließlich ulzerativ-nekrotisierender Hautläsionen, wurde im Zusammenhang mit Alglucosidase alfa berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 40 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Infusionsbedingte Reaktionen treten eher bei höheren Dosen und Infusionsraten als empfohlen auf (siehe Abschnitt 4.4).

Symptome und Anzeichen

Es wurden infusionsbedingte Reaktionen gemeldet, darunter:

- Zyanose, Tachykardie, Palpitationen
- Hypoxie, Dyspnoe, Husten
- Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie
- Bluthochdruck, Flush
- Zungenödem, Erbrechen, Diarrhö, Nausea
- Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden im Brustbereich, Engegefühl im Hals, Fieber, Schüttelfrost, Kältegefühl, Erythem an der Infusionsstelle
- Myalgie
- Erythem

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollte die Infusionsrate reduziert oder die Infusion vorübergehend unterbrochen werden. Es ist kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Alglucosidase alfa bekannt. Der Patient sollte auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und, wenn erforderlich, unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Präparate des Verdauungstrakts und Stoffwechsels, Enzyme, ATC-Code: A16AB07.

Morbus Pompe

Morbus Pompe ist eine seltene, progressive und tödlich verlaufende muskuläre Stoffwechselerkrankung, deren Häufigkeit auf 1 pro 40.000 Geburten geschätzt wird. Andere Bezeichnungen für Morbus Pompe sind Glykogenspeicherkrankheit Typ II (engl. Abk. GSD-II), Myopathie bei Mangel an saurer Maltase (engl. Abk. AMD) und Glykogenose Typ II. Morbus Pompe zählt zu den lysosomalen Speicherkrankheiten. Sie wird verursacht durch einen Mangel an saurer α -Glucosidase (GAA), einer natürlich vorkommenden lysosomalen Hydrolase, die für den Umbau von lysosomalem Glykogen in Glukose zuständig ist. Ein Mangel an diesem Enzym führt zur Ansammlung von Glykogen in verschiedenen Geweben, insbesondere im Herzmuskel, der Atem- und der Skelettmuskulatur. Die Folgen sind eine hypertrophe Kardiomyopathie und fortschreitende Muskelschwäche, einschließlich einer Beeinträchtigung der Atemfunktion.

Die klinische Symptomatik von Morbus Pompe kann als Krankheitsspektrum beschrieben werden, das von einer schnell fortschreitenden infantilen Verlaufsform (Symptome treten normalerweise im ersten Lebensjahr auf, niedrige Lebenserwartung) bis hin zu einer weniger schnell verlaufenden späteren Verlaufsform reicht.

Die infantile Verlaufsform von Morbus Pompe zeichnet sich durch eine starke Ablagerung von Glykogen in der Herz- und Skelettmuskulatur aus, was zu einer rasch fortschreitenden Kardiomyopathie, generalisierter Muskelschwäche und Muskelhypotonie führt. Die motorische Entwicklung kommt häufig völlig zum Stillstand. Werden Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, so gehen diese später wieder verloren. Der Tod tritt normalerweise durch Herz- und/oder Atemversagen vor Erreichen des ersten Lebensjahres ein.

In einer retrospektiven Studie aus dem natürlichen Krankheitsverlauf von Patienten mit infantilem Morbus Pompe (n = 168) traten die Symptome im Durchschnitt im Alter von 2,0 Monaten auf, das mittlere Todesalter betrug 9,0 Monate. Die Überlebensraten nach Kaplan-Meier im Alter von 12, 24 und 36 Monaten betrugen 26 %, 9 % bzw. 7 %.

Es wurde eine untypische, langsamer fortschreitende Form von infantilem Morbus Pompe beschrieben, die durch eine weniger schwere Kardiomyopathie und somit eine längere Überlebensdauer gekennzeichnet ist.

Morbus Pompe mit später Verlaufsform tritt im Kindes-, Jugend- oder auch im Erwachsenenalter auf und hat einen sehr viel langsameren Verlauf als die infantile Verlaufsform. Normalerweise ist bei der späten Verlaufsform eine ausreichende GAA-Restaktivität vorhanden, um das Entstehen einer Kardiomyopathie zu verhindern, wobei jedoch bei bis zu ca. 4 % der Morbus-Pompe-Patienten mit später Verlaufsform eine gewisse Beteiligung des Herzens beobachtet wurde.

Patienten mit der späten Verlaufsform des Morbus Pompe werden normalerweise mit einer progressiven Myopathie vorstellig, hauptsächlich der proximalen Muskeln im Becken- und Schultergürtel, und einer unterschiedlich starken Beteiligung der Atemfunktion. Dies führt letztendlich zu schwerer körperlicher Behinderung und/oder der Notwendigkeit einer unterstützenden Beatmung. Der zeitliche Verlauf der Krankheitsprogression kann stark variieren und ist nicht vorhersagbar. Bei manchen Patienten tritt ein rascher Funktionsverlust der Skelett- und Atemmuskulatur ein, was zu Gehunfähigkeit und Atemversagen führt. Bei anderen verläuft die Krankheit weniger schnell fortschreitend. Bei wieder anderen verläuft die Progression der Skelett- und Atemmuskulatur losgelöst voneinander.

Wirkmechanismus

Es wird postuliert, dass Myozyme die Aktivität der lysosomalen GAA wiederherstellt, was zu einer Stabilisierung oder Wiederherstellung der Funktion der Herz- und Skelettmuskulatur (einschließlich der Atemmuskulatur) führt. Aufgrund der Blut-Hirn-Schranke und der Größe des Enzyms ist eine Aufnahme von Alglucosidase alfa in das Zentralnervensystem unwahrscheinlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Morbus Pompe mit infantiler Verlaufsform; klinische Studie an Patienten im Lebensalter von bis zu 6 Monaten

In einer randomisierten, historisch kontrollierten Open-Label-Pivot-Studie an 18 nicht beatmeten Patienten mit infantiler Verlaufsform wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Myozyme untersucht. Die Patienten waren zu Beginn der Behandlung 6 Monate alt oder jünger. Die unbehandelte historische Vergleichsgruppe wurde an die Population der Pivot-Studie angepasst und sie wurde aus einer retrospektiven Studie des natürlichen Krankheitsverlaufs (n = 42) bei Morbus-Pompe-Patienten mit infantiler Verlaufsform gewonnen. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten über einen Zeitraum von 52 Wochen einmal alle zwei Wochen entweder 20 mg/kg Körpergewicht oder 40 mg/kg Körpergewicht Myozyme. Nach frühestens 52 Wochen wurden 16 dieser 18 Patienten in eine Erweiterungsstudie aufgenommen, in der sie mit der gleichen Dosis wie zuvor über einen Zeitraum von insgesamt bis zu drei Jahren (150 Wochen) weiterbehandelt wurden.

Primärer Endpunkt war der Anteil von Patienten, die am Leben waren und keiner invasiven Beatmung bedurften. Die Überlebensdauer ohne invasive Beatmung konnte in der unbehandelten historischen Kohorte nicht aufgezeichnet werden, weshalb ein Vergleich dieses Endpunkts nicht möglich ist. Nach 52-wöchiger Behandlung waren alle 18 mit Myozyme behandelten Patienten am Leben und 15 dieser 18 Patienten kamen ohne Beatmung aus. Demgegenüber war in der unbehandelten historischen Kohorte 1 von 42 Patienten mit 18 Monaten am Leben. Zwei Patienten starben während der Studiendauer und wurden nicht in die Erweiterungsstudie aufgenommen. Nach 104 Wochen der Behandlung waren alle 16 Patienten, die in die Erweiterungsstudie aufgenommen worden waren, am Leben und 10 von diesen 16 Patienten bedurften keiner invasiven Beatmung. Am Ende der Studie (mit einer individuellen Behandlungsdauer der einzelnen Patienten zwischen 60 und 150 Wochen; mittlerer Nachkontrollzeitraum von 119 Wochen) waren 14 der 16 Patienten am Leben und 9 dieser 16 Patienten bedurften keiner invasiven Beatmung. Nach dem Ende der Studie verstarben ein weiterer Patient und ein anderer nach dem Ausscheiden aus der Studie.

Ein Vergleich der Überlebenskurven ab dem Zeitpunkt der Diagnose von Studienpatienten zur unbehandelten historischen Kohorte wurde mit Hilfe einer Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalyse vorgenommen. Die mit Myozyme behandelten Patienten zeigten eine längere Überlebensdauer im Vergleich zur Überlebensdauer der nicht behandelten historischen Kohorte (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Ergebnisse des Studienendpunktes „Überleben“ unter Verwendung des Cox-Regressionsmodells

| Behandelte Patienten | Historische Vergleichsgruppe | Endpunkt | Behandlungseffekt, Risikoverhältnis | 95 % Konfidenzintervall | p-Wert |
|--|------------------------------|-----------|-------------------------------------|-------------------------|----------|
| n = 18 | n = 42 | Überleben | 0,05 | (0,015; 0,147) | < 0,0001 |
| Hinweis: Die Ergebnisse stammen aus einer Proportional-Hazards-Regressionsanalyse nach Cox. Diese beinhaltet die Behandlung als zeitvariierende Kovariate, das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und das Alter bei Symptombeginn. Die Patienten waren bei Beginn der Behandlung 6 Monate alt oder jünger. Die Patienten in der unbehandelten historischen Kohorte waren 1993 oder später geboren. | | | | | |

Es zeigte sich eine echokardiografische Verbesserung der Kardiomyopathie, gemessen als Verringerung der linksventrikulären Herzmasse (LVM). Nach 52 Wochen der Behandlung zeigten alle

14 Patienten mit erheblichen Daten im Vergleich zur Eingangsmessung einen Rückgang der LVM; bei 3 von 14 Patienten im grenzwertigen Normbereich. Nach dem ersten Jahr (64 bis zu 130 Wochen) der Behandlung ging die LVM bei 8 Patienten weiter zurück. Nach 104 Wochen der Behandlung lagen Messergebnisse der LVM bei insgesamt 8 Patienten vor, bei 5 Patienten wurden Normwerte erreicht.

Sieben der 18 Patienten zeigten während der Studie eine Zunahme der motorischen Funktion, gemessen als altersentsprechende motorische Leistung nach dem Alberta Infant Motor Scale (AIMS), und konnten nach der letzten Studienuntersuchung selbstständig gehen (mit einer individuellen Behandlungsdauer der einzelnen Patienten zwischen 52 und 130 Wochen; mittlerer Nachkontrollzeitraum von 94 Wochen). Weitere 4 Patienten zeigten während der Studie eine Zunahme der motorischen Funktion und konnten bis zu der letzten Studienuntersuchung selbstständig sitzen (mit einer individuellen Behandlungsdauer der einzelnen Patienten zwischen 78 und 130 Wochen; mittlerer Nachkontrollzeitraum von 110 Wochen). Bei diesen Patienten war keine funktionale Nutzung der Beine festzustellen. Die übrigen 7 Patienten zeigten keine klinisch signifikante Zunahme der motorischen Funktion bzw. sie konnten die erreichte Zunahme der motorischen Funktion nicht aufrechterhalten und ihre motorische Funktion war nach der letzten Studienuntersuchung sehr begrenzt (mit einer individuellen Behandlungsdauer der einzelnen Patienten zwischen 52 und 142 Wochen; mittlerer Nachkontrollzeitraum von 103 Wochen).

Nach 52 Behandlungswochen erreichten 14 der 18 Patienten (77,8 %) stabile oder verbesserte altersentsprechende Perzentile für das Gewicht (oberhalb der 3. Perzentile), 14 von 15 Patienten (93,3 %) lagen oberhalb der 3. Perzentile für die Körpergröße und 12 von 15 Patienten (80,0 %) oberhalb der 3. Perzentile für den Kopfumfang. Im zweiten Jahr der Behandlung hat sich bei 15 von 17 Patienten die altersentsprechende Perzentile für das Gewicht weiter verbessert (mit einer individuellen Behandlungsdauer der einzelnen Patienten zwischen 78 und 142 Wochen; mittlerer Nachkontrollzeitraum von 111 Wochen), bei 10 von 16 Patienten hat sich die altersentsprechende Perzentile für die Körpergröße weiter verbessert (mit einer individuellen Behandlungsdauer zwischen 90 und 130 Wochen; mittlerer Nachkontrollzeitraum von 113 Wochen) und bei 11 von 15 Patienten hat sich die altersentsprechende Perzentile für den Kopfumfang weiter verbessert (mit einer individuellen Behandlungsdauer der einzelnen Patienten zwischen 90 und 130 Wochen; mittlerer Nachkontrollzeitraum von 110 Wochen). Nach 104 Wochen der Behandlung war bei allen 13 Patienten mit vorhandenen Daten eine Erhaltung bzw. Verbesserung der altersentsprechenden Perzentile für das Gewicht (oberhalb der 3. Perzentile) zu beobachten, alle 12 Patienten mit vorhandenen Daten lagen oberhalb der 3. Perzentile für die Körpergröße und alle 12 Patienten mit vorhandenen Daten lagen oberhalb der 3. Perzentile für den Kopfumfang.

Wirksamkeitsanalysen zeigten keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Dosierungsgruppen, was die Überlebensdauer, Überlebensdauer ohne invasive Beatmung, Überleben ohne jede Art künstlicher Beatmung, Abnahme der LVM, Verbesserung der Wachstumsparameter und Erreichung von Meilensteinen in der motorischen Entwicklung anbelangte. Basierend auf diesen Ergebnissen wird eine Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht jede zweite Woche empfohlen.

Morbus Pompe mit infantiler Verlaufsform; klinische Studie an Patienten im Alter von 6 Monaten bis 3,5 Jahren

Eine zweite Open-Label-Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Myozyme bei 21 Morbus-Pompe-Patienten mit einer vorwiegend atypischen Ausprägung der infantilen Verlaufsform, die zu Beginn der Behandlung zwischen 6 Monaten und 3,5 Jahre alt waren. Die Patienten erhielten einmal alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 52 Wochen Myozyme in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht, ausgenommen 8 Patienten, die 40 mg/kg Körpergewicht nach frühestens 26 Behandlungswochen erhielten. Nach 52 Wochen setzten alle Patienten die Behandlung über einen Zeitraum von insgesamt mehr als 3 Jahren (168 Wochen mit einem Medianwert von 121 Wochen) fort.

Primärer Endpunkt der Pivot-Studie war der Anteil von Patienten, die nach Ablauf der Studiendauer am Leben waren. Nach 52 Wochen der Behandlung waren 16 der 21 mit Myozyme behandelten Patienten (76,2 %) am Leben. Nach 104 Wochen der Behandlung waren 14 der 21 Patienten (66,7 %) am Leben und 1 Patient war am Leben, aber aus der Studie ausgeschieden. Dieses Verhältnis konnte

bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden (mit einer individuellen Behandlungsdauer der einzelnen Patienten zwischen 1 und 168 Wochen; mittlerer Nachkontrollzeitraum von 109 Wochen). In der unbehandelten historischen Kohorte waren 5 der 47 Patienten (10,6 %) mit vorhandenen Daten im Alter von 30 Monaten (2,5 Jahren) am Leben.

Die Überlebensdauer der behandelten Patienten wurde mit der Überlebensdauer einer ähnlichen historischen Kohorte unbehandelter Patienten verglichen, und zwar mit Hilfe einer Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalyse (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben unter Verwendung des Cox-Regressionsmodells

| Behandelte Patienten | Historische Vergleichsgruppe | Endpunkt | Behandlungseffekt, Risikoverhältnis | 95 % Konfidenzintervall | p-Wert |
|---|------------------------------|-----------|-------------------------------------|-------------------------|--------|
| n = 21 | n = 48 | Überleben | 0,301 | (0,112; 0,804) | 0,0166 |
| Hinweis: Die Ergebnisse stammen aus einer Proportional-Hazards-Regressionsanalyse nach Cox. Diese beinhaltet die Behandlung als zeitvariierende Kovariate, das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und das Alter bei Symptombeginn. Die Patienten waren bei Beginn der Behandlung zwischen 6 Monate und 3,5 Jahre alt. Die Patienten in der unbehandelten historischen Kohorte waren 1995 oder später geboren. | | | | | |

Zusätzliche Wirksamkeitsdaten zeigten, dass von den 16 Patienten, die zu Therapiebeginn nicht invasiv beatmet waren, 7 auch nach 104 Behandlungswochen keine invasive Beatmung benötigten. Von den übrigen 9 Patienten verstarben 5 Patienten und 4 waren auf eine invasive Beatmung angewiesen. Alle 5 Patienten, die am Anfang invasiv beatmet wurden, bedurften während der gesamten Studie weiterhin künstlicher Beatmung (4 Patienten überlebten bis zur Erhebung in Woche 104, ein Patient verstarb vorher).

Nach 52 Behandlungswochen wiesen alle 12 Patienten mit erhebbaren Messergebnissen eine Abnahme der LVM gegenüber dem Ausgangswert auf, und bei 6 von 12 Patienten zeigten sich Werte im Normbereich. Nach dem ersten Jahr (58 bis zu 168 Wochen) der Behandlung ging die LVM bei 9 der 12 Patienten mit vorhandenen Daten weiter zurück. Nach 104 Wochen der Behandlungen lagen LVM-Messungen für 10 Patienten vor, bei 9 Patienten konnten Normwerte des LVM erreicht werden.

Nach 52 Behandlungswochen zeigten 3 der 8 Patienten, von denen Daten verfügbar waren, eine Zunahme der motorischen Funktion im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen als Ausgangsdaten und altersentsprechende Werte nach dem AIMS-Test. Sechs der 11 Patienten mit vorhandenen Daten erreichten nach Woche 52 eine weitere Zunahme der motorischen Funktion (mit einer individuellen Behandlungsdauer der einzelnen Patienten zwischen 58 und 168 Wochen; mittlerer Nachkontrollzeitraum von 121 Wochen), darunter 3 Patienten, die bei der letzten Studienvisite gehen konnten, und 3 Patienten, die beim letzten Studienbesuch lediglich sitzen konnten. Bei den übrigen 5 Patienten war nach Woche 52 keine signifikante Veränderung der motorischen Funktion zu beobachten (mit einer individuellen Behandlungsdauer der einzelnen Patienten zwischen 104 und 168 Wochen; mittlerer Nachkontrollzeitraum von 140 Wochen), darunter 4 Patienten ohne signifikante motorische Funktion in einer der zu bewertenden Positionen und 1 Patient, der bei der letzten Studienvisite lediglich sitzen konnte.

Die große Mehrzahl der mit Myozyme behandelten Morbus-Pompe-Patienten mit infantiler Verlaufsform zeigte eine Verbesserung der Herzfunktion sowie eine Stabilisierung oder Verbesserung der Wachstumsparameter. Die Wirkung der Behandlung auf die motorische Funktion und Atmung fiel jedoch unterschiedlich aus. Morbus-Pompe-Patienten mit infantiler Verlaufsform, die motorische Fortschritte zeigten, hatten auch in der Eingangsuntersuchung besser erhaltene motorische Funktionen und niedrigere Glykogenwerte im Quadrizeps. Beachtenswert ist, dass Patienten mit besseren motorischen Ergebnissen auch einen höheren Prozentsatz in der Stabilität oder Verbesserung der Wachstumsparameter (Gewicht) zeigten, während die große Mehrheit der Patienten – unabhängig von ihrer motorischen Entwicklung und ihren Ausgangswerten – einen Rückgang der Kardiomyopathie zeigte, gemessen als Veränderung des LVM-Z-Score.

Die Gesamtheit der Daten legt nahe, dass eine frühzeitige Diagnose und Behandlung im frühen Krankheitsstadium äußerst wichtig ist, um die bestmöglichen Ergebnisse bei Patienten mit infantiler Verlaufsform zu erzielen.

Induktion einer Immuntoleranz bei IOPD

Die Induktion einer Immuntoleranz und die Anwendung von Alglucosidase alfa wurde in einer klinischen Studie und einer retrospektiven Datenanalyse von Patienten untersucht, die bis zur Einleitung der ITI keine Enzyersatztherapie erhalten hatten, sowie in einer klinischen Studie mit Patienten, die zu diesem Zeitpunkt bereits Alglucosidase alfa erhielten.

Eine retrospektive Datenanalyse am Duke Center identifizierte 21 CRIM-negative IOPD-Patienten, von denen 19 bis zum Zeitpunkt der Einleitung der ITI keine Enzyersatztherapie erhalten hatten. Von den 21 Patienten waren 16 zum Studienende am Leben, wobei die Zeitspanne von der Einleitung der Enzyersatztherapie bis zur letzten Untersuchung in der Studie im Median 44,6 Monate (von 5,7 bis 105,47 Monate) betrug. Fünf Patienten, die alle bis zu Beginn der Enzyersatztherapie und ITI-Behandlung keine Enzyersatztherapie erhalten hatten, verstarben infolge von Atemversagen und Krankheitsprogression. Jüngere Patienten mit frühzeitiger Diagnose und frühem Behandlungsbeginn, die bei Einleitung der Enzyersatztherapie zusätzlich eine ITI erhielten, zeigten tendenziell bessere Überlebensraten als ältere Patienten mit ähnlichem Therapieschema. Die Studiendaten zeigten, dass die prophylaktische ITI das Auftreten von Antikörpern gegen Alglucosidase alfa während des Behandlungsverlaufs verhindern oder verringern kann, wodurch der Behandlungserfolg der Enzyersatztherapie unterstützt und das Überleben von CRIM-negativen Patienten mit IOPD verbessert werden kann.

Morbus Pompe, späte Verlaufsform; klinische Pivot-Studie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Myozyme wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 90 Patienten mit Morbus Pompe mit später Verlaufsform untersucht, die bei Aufnahme der Behandlung zwischen 10 und 70 Jahre alt und nicht vorher mit Enzyersatztherapie behandelt waren. Die Patienten wurden im Verhältnis von 2 : 1 randomisiert und erhielten einmal alle zwei Wochen 20 mg/kg Körpergewicht Myozyme (n = 60) oder Placebo (n = 30) über einen Zeitraum von 78 Wochen (18 Monaten).

Die Untersuchungen zur Feststellung der koprimären Wirksamkeit waren die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Gehstrecke (in Metern; 6-minütiger Gehstest, 6MWT) und die FVC (forcierte Vitalkapazität) in % des vorhergesagten Normalwerts in sitzender Position. Nach 78 Wochen zeigte sich bei den mit Myozyme behandelten Patienten eine Verbesserung der zurückgelegten Gehstrecke, gemessen im 6MWT, und eine Stabilisierung der Lungenfunktion, gemessen als FVC in % des vorhergesagten Normalwerts, im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten. Die in 6 Minuten zurückgelegte Gehstrecke erhöhte sich im Median von 15,0 Metern bei den mit Myozyme behandelten Patienten und verminderte sich im Median von 7,5 Metern bei den mit Placebo behandelten Patienten, was einen statistisch signifikanten Effekt der Myozyme-Behandlung im Vergleich zum Placebo anzeigt (p = 0,0283). Die FVC in % des vorhergesagten Normalwerts veränderte sich um einen Median von 0,0 bei den mit Myozyme behandelten Patienten und verminderte sich im Median von 3 % bei den mit Placebo behandelten Patienten, was einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt anzeigt (p = 0,0026). Die Ergebnisse werden in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Veränderung gegenüber dem Ausgangszustand: Wirksamkeitsnachweis in der placebo-kontrollierten Studie

| | | Myozyme (n = 60) | Placebo (n = 30) |
|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Strecke im 6-minütigen Gehstest (in Metern) | | | |
| Ausgangswert vor der Behandlung | Mittelwert ± SA Median | 332,20 ± 126,69 360,0 | 317,93 ± 132,29 339,0 |
| Woche 78/letzte Erhebung | Mittelwert ± SA Median | 357,85 ± 141,32 367,5 | 313,07 ± 144,69 307,0 |

| | | | |
|--|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Veränderung zwischen Ausgangswert und Woche 78/ letzte Beobachtung* | Mittelwert ± SA Median | 26,08 ± 64,41 15,0 | -4,87 ± 45,24 -7,5 |
| Wilcoxon-Mann-Whitney-Test | p-Wert | 0,0283 | |
| Forcierte Vitalkapazität (in Prozent des vorhergesagten Normalwerts) | | | |
| Ausgangswert vor der Behandlung | Mittelwert ± SA Median | 55,43 ± 14,44 53,5 | 53,00 ± 15,66 49,0 |
| Woche 78/letzte Erhebung | Mittelwert ± SA Median | 56,67 ± 16,17 55,5 | 50,70 ± 14,88 49,0 |
| Veränderung zwischen Ausgangswert und Woche 78/ letzte Beobachtung* | Mittelwert ± SA Median | 1,25 ± 5,55 0,0 | -2,3 ± 4,33 -3,0 |
| Wilcoxon-Mann-Whitney-Test | p-Wert | 0,0026 | |
| *Ein Patient, für den keine Daten nach Ausgangserhebung vorlagen, wurde aus den Analysen ausgeschlossen. | | | |

Morbus Pompe, späte Verlaufsform; weitere klinische Studien und Analysen

Vier unabhängige, offene, einarmige, Investigator-initiierte Studien mit Myozyme wurden durchgeführt:

- In einer Studie in den Niederlanden wurden 102 Patienten mit der späten Verlaufsform eingeschlossen mit einer medianen Beobachtungszeit von 5 Jahren (60 Monaten).
- In eine Studie in Italien wurden 74 Patienten mit der späten Verlaufsform eingeschlossen und bis zu 48 Monate nachbeobachtet.
- In eine Studie in Deutschland wurden 38 Patienten mit der späten Verlaufsform aufgenommen und 36 Monate nachbeobachtet.
- In eine Studie in den Niederlanden wurden 69 Patienten mit der späten Verlaufsform aufgenommen mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten.

Diese vier Studien mit Myozyme deuten auf eine Stabilisierung oder Verbesserung der motorischen Funktion sowie eine Stabilisierung der Lungenfunktion hin, für bis zu 5 Jahre in der Studie, die in den Niederlanden mit 102 Patienten mit der späten Verlaufsform durchgeführt wurde.

In der oben genannten Studie mit 69 Patienten der späten Verlaufsform in den Niederlanden zeigte Myozyme eine Verbesserung der Muskelkraft. Jedoch konnte die Muskelkraft nur bei rollstuhlunabhängigen Patienten und bei Patienten mit einer weniger stark ausgeprägten Muskelschwäche verbessert werden.

Die Verbesserung der Muskelkraft wurde in der Studie in den Niederlanden mit 102 Patienten mit der späten Verlaufsform bis zu 5 Jahre bestätigt.

In zwei weiteren klinischen Open-Label-Studien mit Myozyme mit einer Nachbeobachtung von 24 Monaten zeigten 10 Patienten mit schwerem Morbus Pompe der späten Verlaufsform (mittelschwere bis schwere motorische Beeinträchtigung und künstliche Beatmung) ein unterschiedliches Ansprechen der gemessenen motorischen und der Atemfunktion, hauptsächlich in Form von mäßigen Verbesserungen (AGLU03105, AGLU04107).

Eine Open-Label-Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Myozyme an 5 Morbus-Pompe-Patienten mit später Verlaufsform, die zu Beginn der Behandlung zwischen 5 und 15 Jahren alt waren (AGLU02804). Die Patienten erhielten einmal 20 mg/kg Myozyme alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 26 Wochen. Es handelte sich um gehfähige Patienten, und alle bis auf einen Patienten benötigten keinerlei Atmungsunterstützung (1 Patient wurde nachts nicht-invasiv beatmet). Zwei der 3 Patienten mit erheblicher Lungenbeteiligung zu Studienbeginn (Bandbreite der forcierten Vitalkapazität in sitzender Position von 58 bis 67 %) zeigten in Woche 26 eine deutliche klinische

Verbesserung der FVC in sitzender Position (+11,5 % und +16 %). Die Auswertung der motorischen Funktion ergab abweichende Ergebnisse.

Zehn Patienten im Alter von 9 bis 54 Jahren mit fortgeschrittenem Morbus Pompe der späten Verlaufsform (10/10 rollstuhlabhängig, 9/10 auf Beatmung angewiesen) wurden in Expanded-Access-Programmen mit Alglucosidase alfa 20–40 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen unterschiedlich lange zwischen 6 Monaten und 2,5 Jahren behandelt. Die bei den Patienten beobachtete positive Wirkung auf die Lungenfunktion beinhaltete eine klinisch bedeutsame Verbesserung der FVC von 35 % bei einem Patienten und eine erhebliche Reduzierung der Beatmungstunden bei zwei Patienten. Bei manchen Patienten wurde eine positive Wirkung auf die motorische Funktion beobachtet, darunter die Wiedererlangung verloren gegangener motorischer Fähigkeiten. Nur ein Patient konnte ganz auf den Rollstuhl verzichten. In dieser Patientengruppe wurde ein unterschiedliches Ansprechen bezüglich der motorischen Funktion beobachtet.

Morbus Pompe, späte Verlaufsform, Ergebnisse aus Patientenbefragungen

Eine Umfrage der International Pompe Association (IPA) und des Erasmus Medical Center (Niederlande) bei Patienten mit Morbus Pompe untersuchte den Therapieerfolg von Myozyme anhand verschiedener, jährlich gesammelter Untersuchungsergebnisse:

- Myozyme reduzierte das Risiko, rollstuhlabhängig zu werden, signifikant: Bei behandelten LOPD-Patienten war das Risiko, einen Rollstuhl nutzen zu müssen, zu jedem Zeitpunkt des Follow-ups weniger wahrscheinlich als bei unbehandelten Patienten (Hazard-Ratio: 0,36; 95 % CI: 0,17; 0,75 in einer Studie mit 198 eingeschlossenen Patienten und einer medianen Beobachtungszeit von 5 Jahren). In dieser Studie wurde eine Wirkung auf den Gebrauch einer Beatmungshilfe nicht nachgewiesen.
- Nach 3 Jahren Behandlung mit Myozyme verbesserte sich bei 163 erwachsenen Patienten der durchschnittliche Fatigue Severity Scale (FSS) Score signifikant um 0,13 Punkte pro Jahr ($p < 0,001$), was zeigte, dass die Therapie zur Reduzierung der Fatigue in dieser Studie beitrug. Vor der Behandlung mit Myozyme (mediane Beobachtungszeit von 4 Jahren) war der durchschnittliche FSS-Score stabil bei ca. 5,3 Punkten.
- Myozyme führte zu einer Verbesserung und Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Teilhabe von 174 erwachsenen Patienten mit einer medianen Beobachtungszeit von 4 Jahren (0,5–8 Jahre) sowohl vor als auch während der Behandlung.
 - Nach einem Rückgang vor der Behandlung (-0,73 Punkte pro Jahr (Punkte/Jahr); 95 % CI: -1,07; -0,39) verbesserten sich die zusammengefassten Ergebnisse der physischen Komponenten bei der SF36-Patienten-Befragung in den ersten 2 Jahren der Myozyme-Behandlung (1,49 Punkte/Jahr; 95% CI: 0,76; 2,21) und blieben danach stabil.
 - Nach einem Rückgang vor der Behandlung (-0,49 Punkte/Jahr; 95 % CI: -0,64; -0,34) stabilisierte sich die Rotterdam Handicap Scale (RHS) unter Myozyme (-0,02 Punkte/Jahr; 95 % CI: -0,17; 0,13).

Schließlich wurde in der fünfjährigen, prospektiven Studie, die in den Niederlanden mit 102 erwachsenen Patienten mit LOPD durchgeführt wurde, der Einfluss der Behandlung mit Myozyme auf die Alltagsaktivitäten anhand der Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT) Skala gemessen. Im Vergleich zum Ausgangswert verbesserte sich der R-PACT-Score nach 5 Behandlungsjahren um 3,6 Prozentpunkte ($p = 0,004$), was den Therapieerfolg von Myozyme bei diesen Patienten zeigt.

Pompe Registry

Ärzte und medizinisches Fachpersonal werden gebeten, mit Morbus Pompe diagnostizierte Patienten unter www.registrynxt.com zu registrieren. Die Patientendaten werden anonym im Verzeichnis gespeichert. Ziel des „Pompe Registry“ ist es, ein besseres Verständnis von Morbus Pompe zu gewinnen und Patienten zu überwachen und deren Reaktion auf eine Enzyersatztherapie langfristig zu beobachten, mit letztendlichem Ziel, die klinischen Ergebnisse für diese Patienten weiter zu verbessern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Morbus Pompe, infantile Verlaufsform

In einer an 18 Patienten durchgeführten Pivot-Studie wurde die Pharmakokinetik von Alglucosidase alfa an 15 Patienten mit infantilem Morbus Pompe untersucht (alle Patienten waren zu Behandlungsbeginn weniger als 6 Monate alt). Die Patienten erhielten Alglucosidase alfa in einer Dosierung von 20 mg/kg bzw. 40 mg/kg Körpergewicht als 4 bzw. 6,5-stündige Infusion.

Verteilung und Elimination

Nach der ersten und sechsten Infusion von Myozyme reichten die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen (C_{\max}) von 178,2 bis 263,7 µg/ml; diese Werte galten für die 20-mg/kg- bzw. die 40-mg/kg-Gruppe. Der Mittelbereich der Plasmakonzentrationskurve (AUC_{∞}) reichte bei der 20-mg/kg-Gruppe bzw. der 40-mg/kg-Gruppe von 977,5 bis 1.872,5 µg•h/ml. Die mittlere Plasmaclearance (CL) betrug 21,4 ml/h/kg und das mittlere Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht (V_{ss}) betrug 66,2 ml/kg in beiden Dosierungsgruppen, wobei geringe Abweichungen von 15 % bzw. 11 % zwischen einzelnen Patienten auftraten. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug 2,75 Stunden in beiden Dosierungsgruppen.

Linearität/Nichtlinearität

Die Pharmakokinetik war proportional zur Dosis und blieb über die gesamte Dauer hinweg unverändert.

Die Pharmakokinetik von Alglucosidase alfa wurde zusätzlich in einer separaten Studie an 21 Morbus-Pompe-Patienten mit infantiler Verlaufsform untersucht (alle waren zu Behandlungsbeginn zwischen 6 Monaten und 3,5 Jahren alt). Alle Patienten erhielten Alglucosidase alfa in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht. Bei 12 Patienten mit verfügbaren Daten entsprachen die AUC_{∞} - und C_{\max} -Werte etwa den Werten, die in der Pivot-Studie bei der Patientengruppe mit 20 mg/kg Körpergewicht beobachtet wurden. Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ von circa 2–3 Stunden war bei dieser Patientengruppe ebenfalls ähnlich.

Morbus Pompe, späte Verlaufsform

Die Pharmakokinetik von Alglucosidase alfa wurde ferner in einer Studie an 5 Patienten mit Morbus Pompe mit später Verlaufsform beobachtet. Die Patienten im Alter zwischen 6 und 15 Jahren erhielten Alglucosidase alfa einmal alle zwei Wochen in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht. Das pharmakokinetische Profil von Alglucosidase alfa bei diesen juvenilen Patienten mit später Verlaufsform unterschied sich nicht vom pharmakokinetischen Profil bei Patienten mit infantiler Verlaufsform.

Die Pharmakokinetik von Alglucosidase alfa wurde in einer Populationsanalyse von 32 Patienten mit Morbus Pompe mit später Verlaufsform im Alter von 21 bis 70 Jahren aus der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die Myozyme 20 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen erhalten hatten, untersucht. AUC_{∞} und C_{\max} waren bei den Untersuchungen in Woche 0, 12 und 52 ähnlich, was anzeigt, dass die Pharmakokinetik von Alglucosidase alfa nicht zeitabhängig ist (Tabelle 5).

Verteilung und Elimination

Tabelle 5: Pharmakokinetik von Alglucosidase alfa nach einer Einzeldosis sowie nach 12 und 52 Wochen Therapie

| Parameter | Woche 0 | Woche 12 | Woche 52 |
|-----------------------------|---------------|-------------|---------------|
| C_{\max} (µg/ml) | 385 ± 106 | 349 ± 79 | 370 ± 88 |
| AUC_{∞} (µg•h/ml) | 2.672 ± 1.140 | 2.387 ± 555 | 2.700 ± 1.000 |
| CL (ml/h/kg) | 8,1 ± 1,8 | 8,9 ± 2,3 | 8,2 ± 2,4 |
| Vss (ml/kg) | 904 ± 1.158 | 919 ± 1.154 | 896 ± 1.154 |
| Effektive Halbwertszeit (h) | 2,4 ± 0,4 | 2,4 ± 0,3 | 2,5 ± 0,4 |

Es lagen begrenzte Hinweise dafür vor, dass IgG-Antikörper gegen Alglucosidase alfa die Pharmakokinetik beeinflussten. Bei 5 Patienten, die positiv auf eine Inhibierung der zellulären Enzymaufnahme getestet wurden, wurde eine höhere mittlere Clearance, ein niedrigerer mittlerer AUC_{∞} -Wert und ein niedrigerer mittlerer C_{\max} -Wert beobachtet. Allerdings bestand keine augenscheinliche Verbindung zwischen einer Inhibierung der Aufnahme und den koprimären Wirksamkeitsendpunkten (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität nach Einzel- und wiederholter Gabe zeigen kein besonderes Risiko für den Menschen. In einer embryofötalen Studie an Maus und Kaninchen wurden keine signifikanten unerwünschten Wirkungen auf die embryofötale Entwicklung beobachtet. Außerdem wurden in einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung an der Maus keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei der embryofötalen Entwicklungsstudie an Kaninchen trat bei der Anwendung von Myozyme (10–40 mg/kg Körpergewicht/Tag) bei gleichzeitiger Gabe von Diphenhydramin eine behandlungsabhängige Erhöhung der Inzidenz von Fehl- und Frühgeburten auf. Dieser Effekt war zum Teil der maternalen Toxizität zuzuschreiben, da ein signifikanter Rückgang der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts beobachtet wurde.

Die intravenöse Verabreichung von 40 mg/kg Myozyme jeden zweiten Tag einmal bei Mäusen mit gleichzeitiger Verabreichung von Diphenhydramin während der Zeit von der Organogenese bis zur Laktation führte zu einer erhöhten Mortalität der Nachkommen während der Laktationsperiode. Es gab keine weiteren Auswirkungen auf einen der untersuchten Parameter, einschließlich klinischer Beobachtungen oder Körpergewichtszunahme bei Nachkommen der F1-Generation. Darüber hinaus gab es bei Mäusen der F1-Generation keine Auswirkung auf die sexuelle Reifung, das Lernen oder das Gedächtnis, oder auf die Fähigkeit, eine weitere Generation hervorzubringen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E 339)
Dinatriumphosphat-Heptahydrat (E 339)
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Es wird empfohlen, die Lösung unmittelbar nach der Verdünnung zu verwenden. Allerdings konnte bei lichtgeschützter Lagerung und einer Lagertemperatur von 2 bis 8 °C eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nachgewiesen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 mg Lyophilisat in einer Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit Stopfen (silikonisiertes Butyl) und Versiegelung (Aluminium) mit einer Flip-off-Sicherheitskappe (Kunststoff).
Packungsgrößen: 1, 10 oder 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Myozyme muss vor der Infusion mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Anschließend wird mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) verdünnt und danach durch intravenöse Infusion verabreicht. Rekonstitution und Verdünnung müssen unter Beachtung ordnungsgemäßer Arbeitstechniken, insbesondere im Hinblick auf Sterilität, durchgeführt werden.

Aufgrund der Proteineigenschaften des Präparats kann es in der rekonstituierten Lösung und im fertigen Infusionsbeutel zur Partikelbildung kommen. Aus diesem Grunde muss die Verabreichung über einen LeitungsfILTER mit geringer Proteinbindung der Porengröße von 0,2 Mikrometer erfolgen. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Verwendung eines 0,2-Mikrometer-LeitungsfILTERs sichtbare Partikel festhält und zu keinen ersichtlichen Protein- oder Wirkverlusten führt.

Die für die Rekonstitution nötige Anzahl an Durchstechflaschen ist auf Grundlage der für den Patienten zu verwendenden Dosierung (mg/kg) zu berechnen und die entsprechende Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank zu entnehmen und auf Raumtemperatur zu bringen (ca. 30 Minuten). Jede Durchstechflasche Myozyme ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Aseptische Arbeitstechnik ist anzuwenden.

Rekonstitution

Den Inhalt jeder 50-mg-Durchstechflasche Myozyme mit 10,3 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren. Das Wasser für Injektionszwecke langsam über die Fläschchenwand eintropfen und nicht direkt auf die gefriergetrocknete Masse geben. Jedes Fläschchen vorsichtig zur Seite neigen und rollen. Das Fläschchen nicht auf den Kopf drehen, schwenken oder schütteln. Die rekonstituierte Lösung hat ein Volumen von 10,5 ml, enthält 5 mg/ml und ist eine klare, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die Partikel in Form weißer Stränge oder durchscheinender Fäden enthalten kann. Inspizieren Sie die rekonstituierten Fläschchen unverzüglich auf Feststoffe und Verfärbung. Sind bei der unmittelbar im Anschluss an die Rekonstitution durchgeführten Inspektion andere als die oben beschriebenen Fremdstoffe oder Verfärbungen sichtbar, dürfen Sie die Lösung nicht verwenden. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt bei ca. 6,2.

Es wird empfohlen, den Inhalt der Durchstechflaschen nach der Rekonstitution sofort weiter zu verdünnen (siehe unten).

Verdünnung

Bei obiger Vorgehensweise enthält die rekonstituierte Lösung 5 mg Alglucosidase alfa pro ml. Das rekonstituierte Volumen erlaubt die exakte Entnahme von 10,0 ml (entsprechend 50 mg) pro

Durchstechflasche. Diese werden wie folgt weiter verdünnt: Ziehen Sie langsam so viel der rekonstituierten Lösung aus den Durchstechflaschen auf, bis das für die Dosierung des Patienten erforderliche Volumen erreicht ist. Die empfohlene Endkonzentration von Alglucosidase alfa im Infusionsbeutel reicht von 0,5 mg/ml bis 4 mg/ml. Drücken Sie die Luft aus dem Infusionsbeutel heraus. Entnehmen Sie außerdem diejenige Volumenmenge an 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) aus dem Beutel, die durch das rekonstituierte Myozyme ersetzt wird. Spritzen Sie langsam das rekonstituierte Myozyme direkt in die 0,9%ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml). Den Infusionsbeutel vorsichtig drehen oder massieren, um die verdünnte Lösung zu vermischen. Den Infusionsbeutel nicht schütteln oder übermäßig hin- und herbewegen.

Die fertige Infusionslösung ist schnellstmöglich im Anschluss an die Zubereitung zu verabreichen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/333/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Erteilung der Zulassung: 29. März 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Genzyme Corporation 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, USA
Genzyme Flanders, Cipalstraat 8, 2440 Geel, Belgien

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Der MAH hat in jedem Mitgliedsstaat, in dem Alglucosidase alfa vermarktet wird, sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Alglucosidase alfa voraussichtlich verschreiben, abgeben und verabreichen, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben:

- Wichtige Sicherheitsinformationen für Angehörige der Heilberufe („Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zum Umgang mit Risiken in Verbindung mit der Verabreichung von Myozyme, dem klinischen Risikomanagement und immunologischen Untersuchungen“).

- Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion – Angehörige der Heilberufe

Der „Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zum Umgang mit Risiken in Verbindung mit der Verabreichung von Myozyme, dem klinischen Risikomanagement und immunologischen Untersuchungen“ beinhaltet folgende Schlüsselemente:

- Schulungsmaterial zur Unterstützung Angehöriger der Heilberufe bei der Bewältigung der folgenden Sicherheitsbedenken: infusionsbedingte Reaktionen einschließlich Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen, mit oder ohne Bildung von IgG- oder IgE-Antikörper; immunvermittelte Reaktionen und Immunogenität, die zu einem Verlust des Ansprechens führen (hohe anhaltende IgG-Antikörpertiter und/oder neutralisierende Antikörper);
- Testempfehlungen:
 - Dringende Empfehlung zur Sammlung von Basisserumproben vor der ersten Infusion.
 - Regelmäßige Überwachung der Immunglobulin G-(IgG-)Antikörpertiter, und bei Nichtansprechen des Patienten auf die Behandlung sollte ein Test auf IgG-Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA, anti-drug antibody) in Erwägung gezogen werden.
 - Bei Verschlechterung des klinischen Zustandes können Patienten auf inhibitorische Antikörper getestet werden, bevor die Behandlung mit Myozyme fortgesetzt wird.
 - Nebenwirkungsbedingte immunologische Untersuchungen, einschließlich IgG und Immunglobulin E (IgE) und ADA, sollten in Erwägung gezogen werden bei Patienten, die ein Risiko für allergische Reaktionen aufweisen.
 - Nebenwirkungsbedingte immunologische Untersuchungen sollten auch bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen mittelschwere/schwere oder wiederkehrende infusionsbedingte Reaktionen (IARs) auftreten, die auf Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen hinweisen.
- Informationen zur Nutzung des Test-Services und Kontaktinformationen
 - Beschreibung der Test-Dienstleistungen: verfügbare Tests, Test-Indikation, Probentyp, Testfrequenz, Zeitpunkt der Probennahme.
 - Testanforderung: Diagramm, das die Hauptschritte für Angehörige der Heilberufe, die fachliche Test-Dienstleistungen anfordern, zusammenfasst.

Der „Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion – Angehörige der Heilberufe“ enthält die folgenden wichtigsten Sicherheitsinformationen als Unterstützung für das medizinische Fachpersonal (das Myozyme verschreibt und/oder verabreicht) bei der Betreuung von Patienten, die Myozyme im häuslichen Umfeld erhalten:

Informationen für Ärzte, die Myozyme verschreiben:

- Anforderungen an eine Heiminfusion und deren Organisation, einschließlich Ausstattung, Vorbehandlung und Notfallbehandlungen
- Kriterien für die Bestimmung der Eignung zur Heiminfusion

Informationen für medizinisches Fachpersonal, das Myozyme verabreicht:

- Medizinische Untersuchung des Patienten vor Verabreichung der Heiminfusion
- Anforderungen an eine Heiminfusion und deren Organisation, einschließlich Ausstattung, Vorbehandlung und Notfallbehandlungen

- Details zur Zubereitung und Verabreichung von Myozyme, einschließlich aller Schritte zur Vorbereitung, Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung
- Informationen zu Anzeichen und Symptomen hinsichtlich infusionsbedingter Reaktionen und zu empfohlenen Maßnahmen zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen beim Auftreten von Symptomen.

Leitfaden für die sichere Anwendung einer Heiminfusion – Patienten/ggf. Betreuungsperson mit Patienten-Tagebuch

Der Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen enthält die folgenden wichtigsten Sicherheitsinformationen:

- Informationen zu Anzeichen und Symptomen hinsichtlich infusionsbedingter Reaktionen und zu empfohlenen Maßnahmen zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen beim Auftreten von Symptomen.
- Ein Infusions-Tagebuch, das verwendet werden kann, um Infusionen aufzuzeichnen und produktbezogene infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen vor, während oder nach der Infusion, zu dokumentieren.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myozyme 50 mg Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Alglucosidase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Alglucosidase alfa.

Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 5 mg Alglucosidase alfa/ml. Nach der Verdünnung variiert die Konzentration zwischen 0,5 mg/ml und 4 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Mannitol (E421)

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E339)

Dinatriumphosphat-Heptahydrat (E339)

Polysorbat 80 (E433)

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche, Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 Durchstechflaschen, Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

25 Durchstechflaschen, Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Vor Gebrauch die Packungsbeilage lesen.

Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Es wird empfohlen, die Lösung unmittelbar nach der Verdünnung zu verwenden. Allerdings konnte bei lichtgeschützter Lagerung bei 2 bis 8 °C eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nachgewiesen werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

| |
|---|
| 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE |
|---|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

| |
|---|
| 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT |
|---|

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Myozyme 50 mg Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Alglucosidase alfa
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).
Sanofi B.V.; NL

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Myozyme 50 mg Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Alglucosidase alfa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Myozyme und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Myozyme beachten?
3. Wie ist Myozyme anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Myozyme aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Myozyme und wofür wird es angewendet?

Myozyme wird zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen jeden Alters mit gesicherter Morbus-Pompe-Diagnose eingesetzt.

Patienten, die unter Morbus Pompe leiden, haben niedrige Konzentrationen eines Enzyms namens Alfa-Glucosidase. Dieses Enzym hilft dem Körper, die Glykogen-Konzentration (eine Art von Kohlenhydrat) zu kontrollieren. Glykogen versorgt den Körper mit Energie, doch bei Morbus Pompe können die Glykogen-Konzentrationen zu hoch werden.

Myozyme enthält ein künstliches Enzym namens Alglucosidase alfa – dieses kann das natürliche Enzym ersetzen, das bei Morbus Pompe fehlt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Myozyme beachten?

Myozyme darf nicht angewendet werden,

wenn bei Ihnen lebensbedrohliche allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) auf Alglucosidase alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels aufgetreten sind und eine erneute Verabreichung des Arzneimittels nicht erfolgreich war. Symptome für lebensbedrohliche allergische Reaktionen sind unter anderem, aber nicht ausschließlich, niedriger Blutdruck, sehr schneller Pulsschlag, Atembeschwerden, Erbrechen, Schwellung des Gesichts, Nesselsucht oder Hautausschlag.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie mit Myozyme behandelt werden, kann bei Ihnen während der Verabreichung des Arzneimittels oder in den auf die Infusion folgenden Stunden eine infusionsbedingte Reaktion auftreten. Eine derartige Reaktion geht mit verschiedenen Symptomen wie niedriger Blutdruck, Beklemmungen in der Brust, Engegefühl im Hals, Schwellungen im Gesicht, der Lippen oder der Zunge (Angioödem), Nesselausschlag (Urtikaria), Schwindel, Ausschlag, juckende Haut, Übelkeit, Erbrechen, Husten und Bronchospasmus einher (einen Überblick über alle infusionsbedingten Reaktionen finden Sie in Abschnitt 4). Eine infusionsbedingte Reaktion kann manchmal sehr schwer verlaufen. Wenn Sie eine derartige Reaktion bei sich beobachten, **wenden Sie sich unverzüglich an**

Ihren Arzt. Sie erhalten dann möglicherweise Arzneimittel vor Behandlungsbeginn (z. B. gegen Allergien und/oder Corticosteroide) oder fiebersenkende Arzneimittel (Antipyretika).

In Studien haben Ärzte Arzneimittel verwendet, die das Immunsystem unterdrücken, um die Bildung von Antikörpern zu reduzieren. Da Sie Morbus Pompe haben, besteht bei Ihnen das Risiko einer schweren Infektion der Atemwege oder der Lunge. Bei Anwendung von Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, kann sich dieses Risiko weiter erhöhen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen schwere geschwürähnliche Hautschädigungen auftreten. Wenn bei Ihnen eine Schwellung in den unteren Extremitäten oder eine generalisierte Schwellung auftritt, informieren Sie bitte Ihren Arzt. In einem solchen Fall sollte Ihr Arzt eine Unterbrechung der Myozyme-Gabe in Erwägung ziehen und eine angemessene medizinische Behandlung einleiten. Ihr Arzt wird hinsichtlich einer möglichen Fortführung der Myozyme-Therapie Risiken und Nutzen gegeneinander abwägen.

Anwendung von Myozyme zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Aus der Anwendung von Myozyme während der Schwangerschaft liegen nur begrenzt Erfahrungen vor. Sofern nicht absolut erforderlich, sollte Ihnen Myozyme nicht in der Schwangerschaft verabreicht werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen. Es liegen in begrenztem Umfang Erfahrungen vor, die darauf hindeuten, dass Myozyme in sehr geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Es sind keine Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten. Daher kann das Stillen während der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Sie können jedoch mit Ihrem Arzt besprechen, ob Sie das Stillen in den ersten 24 Stunden nach jeder Myozyme-Dosis als Vorsichtsmaßnahme unterbrechen sollen. Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vorsicht ist geboten, da kurz nach der Myozyme-Infusion Schwindel, Schläfrigkeit, Zittern und/oder niedriger Blutdruck auftreten können, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen können.

Myozyme enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h.; es ist nahezu „natriumfrei“.

3 Wie ist Myozyme anzuwenden?

Myozyme wird Ihnen unter Aufsicht eines Arztes verabreicht, der über Erfahrung mit der Behandlung von Morbus Pompe verfügt.

Die Dosis, die Sie erhalten, hängt von Ihrem Körpergewicht ab. Die empfohlene Dosis für Myozyme liegt bei 20 mg/kg Körpergewicht. Sie wird einmal alle 2 Wochen verabreicht.

Heiminfusion

Ihr Arzt kann in Erwägung ziehen, dass Ihnen Myozyme zu Hause verabreicht wird, sofern dies sicher und praktikabel ist. Wenn bei Ihnen während der Infusion von Myozyme Nebenwirkungen auftreten, kann das für die Heiminfusion zuständige medizinische Fachpersonal die Infusion beenden und mit einer geeigneten medizinischen Behandlung beginnen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Myozyme für Kinder und Jugendliche ist identisch mit der für Erwachsene.

Anweisungen zum Gebrauch

Myozyme wird über einen Tropf in eine Vene (mittels intravenöser Infusion) verabreicht. Myozyme liegt als Pulver vor, das vor der Anwendung in sterilem Wasser gelöst wird.

Wenn Sie eine größere Menge von Myozyme erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie Myozyme in einer höheren Dosis oder Infusionsgeschwindigkeit als empfohlen erhalten haben, können infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Eine solche Reaktion kann Symptome umfassen wie:

- Blaufärbung von Haut und Lippen aufgrund von Sauerstoffmangel in den Körpergeweben, erhöhte Herzfrequenz, Herzklopfen
- Schwierigkeiten beim Atmen, Husten
- Schwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen
- Bluthochdruck, Hitzewallungen
- Schwellung der Zunge, Erbrechen, Durchfall, Übelkeit
- Brustschmerzen, Beschwerden im Brustkorb, Engegefühl im Hals, Fieber, Schüttelfrost, Kältegefühl, Rötung an der Infusionsstelle
- Muskelschmerzen
- Hautrötung

Wenn bei Ihnen eine solche Reaktion auftritt, sollten Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren (siehe Abschnitt 2). Die Geschwindigkeit Ihrer Infusion wird reduziert oder die Infusion wird unterbrochen, und Sie erhalten gegebenenfalls eine korrigierende Behandlung.

Wenn Sie die Anwendung von Myozyme vergessen haben

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn eine Infusion ausgelassen wurde.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen wurden hauptsächlich beobachtet, während die Patienten das Arzneimittel erhielten oder kurze Zeit danach („infusionsbedingte Nebenwirkungen“). Einige dieser infusionsbedingten Nebenwirkungen sind schwerwiegend oder lebensbedrohlich. Bei einigen Patienten wurde von lebensbedrohlichen Reaktionen, einschließlich sehr schwerer generalisierter allergischer Reaktionen und anaphylaktischem Schock, berichtet. Symptome derartiger Reaktionen sind unter anderem niedriger Blutdruck, sehr schneller Pulsschlag, Atembeschwerden, Erbrechen, Schwellung des Gesichts, der Lippen oder der Zunge, Nesselsucht oder Hautausschlag. Bei einigen Patienten traten infusionsbedingte Nebenwirkungen in Form grippeähnlicher Symptome auf, die nach Abschluss der Infusion ein paar Tage andauerten.

Wenn Sie eine derartige Reaktion bei sich beobachten, **wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt**. Sie erhalten dann möglicherweise Arzneimittel vor Behandlungsbeginn (z. B. gegen Allergien und/oder Corticosteroide) oder fiebersenkende Arzneimittel (Antipyretika).

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen):

- Nesselsucht
- Ausschlag
- Erhöhter Puls
- (Gesichts-)Röte
- Fieber oder erhöhte Körpertemperatur
- Husten
- Beschleunigte Atmung

- Erbrechen
- Niedriger Sauerstoffgehalt im Blut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen):

- Blässe
- Erhöhter oder hoher Blutdruck
- Bläuliche Verfärbung der Haut
- Schüttelfrost
- Erregung
- Zittern
- Kopfschmerzen
- Kribbeln
- Schmerzen oder lokale Reaktion an der Einstichstelle
- Schwindel
- Reizbarkeit
- Hautjucken
- Würgen
- Schwellung des Gesichts, Schwellung des Kehlkopfes oder schwere kombinierte Schwellung des Gesichts, des Kehlkopfes und der Zunge aufgrund einer schweren allergischen Reaktion
- Schwellung der Arme und Beine
- Übelkeit
- Beklemmungen in der Brust
- Engegefühl im Hals
- Durchfall
- Müdigkeit
- Muskelschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Schwere geschwürähnliche Hautschädigungen
- Hautrötung

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Schwellungen im Augenbereich
- Asthma
- Anormale Atemgeräusche einschließlich pfeifende Geräusche
- Atemnot (einschließlich Kurzatmigkeit)
- Kälte in den Gliedmaßen (z. B. Hände, Füße)
- Erniedrigter oder niedriger Blutdruck
- Einengung der Blutgefäße mit dadurch bedingtem verringertem Blutdurchfluss
- Plötzliche Verengung der Bronchien mit Beschränkung des Atemvolumens (Bronchospasmus)
- Hitzegefühl
- Kältegefühl
- Allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- Schwächegefühl
- Schläfrigkeit
- Bewusstlos werden
- Brennen
- Übermäßiges Schwitzen
- Tränende Augen
- Hautflecken
- Unruhe
- Keuchende Atmung
- Halsschmerzen
- Sauerstoffmangel in den Körpergeweben
- Erniedrigter Puls

- Aussetzen des Herzschlags
- Ein kräftiger Herzschlag, der schnell oder unregelmäßig sein kann (Herzklopfen)
- Schmerzen im Brustbereich (kein Herzschmerz)
- Bindehautentzündung
- Bauchschmerzen
- Verdauungsstörungen
- Schwierigkeiten beim Schlucken
- Gelenkschmerz
- Vorübergehende Atemnot oder plötzlicher Atemstillstand
- Protein im Urin
- Nephrotisches Syndrom: Schwellung der unteren Gliedmaßen, generalisierte Schwellung und Protein im Urin
- Schwellung und Verdickung der Haut an der Infusionsstelle durch Austritt der Infusionslösung aus dem Blutgefäß
- Rötung der Handflächen
- Vorübergehende Hautverfärbung
- Rötung an der Infusionsstelle
- Nesselsucht (Ausschlag) an der Infusionsstelle
- Juckreiz an der Infusionsstelle
- Blasen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Myozyme aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Es wird empfohlen, die Lösung unmittelbar nach der Verdünnung zu verwenden. Allerdings konnte bei lichtgeschützter Lagerung und einer Lagertemperatur von 2 bis 8 °C eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nachgewiesen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Myozyme enthält

- Der Wirkstoff ist Alglucosidase alfa. Eine Durchstechflasche enthält 50 mg Alglucosidase alfa. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 5 mg Alglucosidase alfa pro ml und nach der Verdünnung variiert die Konzentration zwischen 0,5 mg/ml und 4 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Mannitol (E 421)
 - Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E 339)

- Dinatriumphosphat-Heptahydrat (E 339)
- Polysorbat 80 (E 433)

Wie Myozyme aussieht und Inhalt der Packung

Myozyme ist ein Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (50 mg/Durchstechflasche). Jede Packung enthält 1, 10 oder 25 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Das Lyophilisat ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver. Nach der Rekonstitution liegt eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung vor, in der Partikel enthalten sein können. Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

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

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233086 111

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

España
sanofi-aventis, S.A.

România
Sanofi Romania SRL

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anwendungshinweise – Zubereitung, Verdünnung und Verabreichung

Myozyme muss vor der Infusion mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Anschließend wird die rekonstituierte Lösung mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) verdünnt und danach durch intravenöse Infusion verabreicht. Rekonstitution und Verdünnung müssen unter Beachtung ordnungsgemäßer Arbeitstechniken, insbesondere im Hinblick auf Keimfreiheit, durchgeführt werden.

Aufgrund der Proteineigenschaften des Präparats kann es in der rekonstituierten Lösung und im fertigen Infusionsbeutel zur Partikelbildung kommen. Aus diesem Grunde muss die Verabreichung über einen Leitungsfilter mit geringer Proteinbindung der Porengröße von 0,2 Mikrometer erfolgen. Es

konnte nachgewiesen werden, dass die Verwendung eines 0,2-Mikrometer-Leitungsfilters sichtbare Partikel festhält und zu keinen ersichtlichen Protein- oder Wirkverlusten führt.

Die für die Rekonstitution nötige Anzahl an Durchstechflaschen ist auf Grundlage der für den Patienten zu verwendenden Dosierung (mg/kg Körpergewicht) zu berechnen und die entsprechende Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank zu nehmen und auf Raumtemperatur zu bringen (ca. 30 Minuten). Jede Durchstechflasche Myozyme ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Aseptische Arbeitstechnik ist anzuwenden

- **Rekonstitution**

Den Inhalt jeder 50-mg-Durchstechflasche Myozyme mit einer Spritze mit einem Kanüledurchmesser von maximal 20 Gauge mit 10,3 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren. Das Wasser für Injektionszwecke langsam über die Fläschchenwand eintropfen und nicht direkt auf die gefriergetrocknete Masse geben. Jedes Fläschchen vorsichtig kippen und rollen. Das Fläschchen nicht auf den Kopf drehen, schwenken oder schütteln. Die rekonstituierte Lösung hat ein Volumen von 10,5 ml und enthält 5 mg Enzym/ml. Es ist eine klare, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die Partikel in Form weißer Stränge oder durchscheinender Fäden enthalten kann. Inspizieren Sie die rekonstituierten Fläschchen unverzüglich auf Feststoffe und Verfärbung. Sind bei der unmittelbar im Anschluss an die Rekonstitution durchgeführten Inspektion andere als die oben beschriebenen Fremdstoffe oder Verfärbungen sichtbar, die Lösung nicht verwenden. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt ca. 6,2.

Es wird empfohlen, den Inhalt der Durchstechflaschen nach der Rekonstitution sofort weiter zu verdünnen (siehe unten).

- **Verdünnung**

Bei Rekonstitution gemäß obiger Anweisung enthält die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche 5 mg Alglucosidase alfa pro ml. Das rekonstituierte Volumen erlaubt die exakte Entnahme von 10,0 ml (entsprechend 50 mg) pro Durchstechflasche. Diese ist folgendermaßen weiter zu verdünnen: Ziehen Sie mit einer Spritze mit einem Kanüledurchmesser von maximal 20 Gauge langsam so viel der rekonstituierten Lösung aus den Durchstechflaschen auf, bis das für die Dosierung des Patienten erforderliche Volumen erreicht ist. Die empfohlene Alglucosidase-Endkonzentration im Infusionsbeutel reicht von 0,5 mg/ml bis 4 mg/ml. Drücken Sie die Luft aus dem Infusionsbeutel heraus. Entnehmen Sie außerdem eine Volumenmenge an 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml), die durch die Volumenmenge des hinzuzufügenden rekonstituierten Myozyme ersetzt wird. Spritzen Sie langsam das rekonstituierte Myozyme direkt in die 0,9%ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml). Den Infusionsbeutel vorsichtig drehen oder massieren, um die verdünnte Lösung zu vermischen. Den Infusionsbeutel nicht schütteln oder übermäßig hin- und herbewegen.

Die fertige Infusionslösung ist schnellstmöglich im Anschluss an die Zubereitung zu verabreichen.

Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterialien sind gemäß den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

- **Anwendung**

Es wird empfohlen, die Verabreichung der verdünnten Lösung innerhalb von drei Stunden zu beginnen. Die Gesamtzeit zwischen Zubereitung und Ende der Infusion darf 24 Stunden nicht überschreiten.

Die empfohlene Dosis für Myozyme liegt bei 20 mg/kg Körpergewicht bei Anwendung einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte stufenweise gesteigert werden. Die initiale Infusionsrate sollte nicht mehr als 1 mg/kg/Stunde betragen und alle 30 Minuten allmählich um 2 mg/kg/Stunde bis auf

eine maximale Infusionsrate von 7 mg/kg/Stunde gesteigert werden, vorausgesetzt, es treten keine infusionsbedingten Reaktionen auf.