

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 Enzymersatztherapie 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.

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

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. 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 Abschnitt 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

In klinischen Studien entwickelte die Mehrzahl der Patienten innerhalb von 3 Monaten ab Behandlungsbeginn IgG-Antikörper gegen Alglucosidase alfa. Bei den meisten mit Myozyme behandelten Patienten ist daher eine Serokonversion zu erwarten. Bei Patienten mit der infantilen Verlaufsform, die mit einer höheren Dosis (40 mg/kg Körpergewicht) behandelt wurden, ließ sich eine Tendenz zur Bildung höherer IgG-Antikörpertiter beobachten. Es scheint keinen Zusammenhang zwischen dem Eintreten infusionsbedingter Reaktionen und dem Zeitpunkt der IgG-Antikörperbildung zu geben. In *In-vitro-Tests* ließ sich eine inhibierende Wirkung bei einer begrenzten Zahl von IgG-Antikörper-positiven Studienteilnehmern nachweisen. Aufgrund der Seltenheit der Krankheit und der bislang geringen Erfahrung ist die Wirkung der IgG-Antikörperbildung im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie zurzeit noch nicht vollständig untersucht. Die Wahrscheinlichkeit eines reduzierten Therapieerfolges sowie die Entwicklung von hohen und persistierenden IgG-Antikörpertitern scheint bei CRIM-negativen Patienten (kreuzreaktives immunologisches Material; Patienten, bei denen durch die Western-Blot-Analyse kein endogenes GAA-Protein festgestellt wurde) höher als bei CRIM-positiven Patienten (Patienten, bei denen durch die Western-Blot-Analyse endogenes GAA-Protein festgestellt wurde) zu sein. Allerdings treten hohe und persistierende IgG-Antikörpertiter auch bei einigen CRIM-positiven Patienten auf. Als Ursache für ein schlechtes klinisches Ergebnis und für die Entwicklung von hohen und persistierenden IgG-Antikörpertitern werden mehrere Faktoren vermutet. Der IgG-Antikörpertiter sollte regelmäßig überwacht werden.

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 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

Bei Patienten mit Morbus Pompe besteht ein Risiko für Atemwegsinfektionen aufgrund des progredienten Einflusses der Grunderkrankung auf die Atemmuskeln. Einer kleinen Anzahl von Patienten wurden Immunsuppressiva im experimentellen Rahmen verabreicht, in einem Versuch, die Entwicklung von Antikörpern gegen Alglucosidase alfa zu reduzieren oder zu verhindern. Bei einigen

dieser Patienten wurden tödliche und lebensbedrohliche Atemwegsinfektionen beobachtet. Deshalb kann die Behandlung mit Immunsuppressiva bei Patienten mit Morbus Pompe das Risiko für die Entwicklung schwerer Atemwegsinfektionen erhöhen. Daher ist Wachsamkeit geboten.

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 keine Daten zu einer Anwendung von Alglucosidase alfa bei schwangeren Frauen vor. In tierexperimentellen Studien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Sofern nicht absolut erforderlich, sollte Myozyme nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden.

Stillzeit

Alglucosidase alfa könnte in die Muttermilch übergehen. Da keine Daten vorliegen, welche Wirkung über die Muttermilch aufgenommene Alglucosidase alfa auf Neugeborene hat, wird empfohlen, während der Anwendung von Myozyme nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über einen Einfluss von Alglucosidase alfa auf die Fertilität vor. 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 Reaktion wurde Schwindel beobachtet, der sich am Tag der Infusion auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken kann.

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 placebo-kontrollierten 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 (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
Augenerkrankungen	nicht bekannt			Konjunktivitis
Herzerkrankungen	sehr häufig	Tachykardie		
	häufig	Zyanose		
	nicht bekannt			Herzstillstand Bradykardie Tachykardie Zyanose
Gefäßerkrankungen	sehr häufig	Erröten		
	häufig	Hypertonie Blässe	Erröten	
	nicht bekannt			Hypertonie Hypotonie Vasokonstriktion Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und	sehr häufig	Tachypnoe Husten		
	häufig		Engegefühl im Hals	

Mediastinum	nicht bekannt			Atemstillstand Apnoe Atemnot Bronchospasmus Keuchen Pharyngeale Ödeme Dyspnoe Tachypnoe Engegefühl im Hals Stridor Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Erbrechen		
	häufig	Würgereflex Übelkeit	Durchfall Erbrechen Übelkeit ³	
	nicht bekannt			Abdominalschmerz Würgereflex
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Urtikaria Hautausschlag		
	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
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 Schmerzen an der Infusionsstelle Reaktion an der Infusionsstelle Schwellung an der Infusionsstelle Induration an der Infusionsstelle Extravasat an der Infusionsstelle
Untersuchungen	sehr häufig	Verminderte Sauerstoffsättigung		
	häufig	Erhöhter Pulsschlag Erhöhter Blutdruck Erhöhte Körpertemperatur	Erhöhter Blutdruck	
	nicht bekannt			Verminderte Sauerstoffsättigung Erhöhter Pulsschlag

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 Placebo-kontrollierten 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 kleinen Zahl 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 nephrotisches Syndroms sowie schwerer kutaner Reaktionen, möglicherweise immunvermittelt, einschließlich ulzerativ-nekrotisierender Hautläsionen, wurden 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

Es liegen keine Erfahrungen bezüglich einer Überdosierung von Alglucosidase alfa vor. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 40 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

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 betragen 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 echokardiographische 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 Perzentilen 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 erheblichen 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 Atem- und 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.

Morbus Pompe, späte Verlaufsform; klinische Pivot-Studie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Myozyme wurde in einer randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten 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 worden waren. Die Patienten wurden im Verhältnis von 2 : 1 randomisiert und erhielten einmal alle zwei Wochen 20 mg/kg Körpergewicht Myozyme (n = 60) oder Plazebo (n = 30) über einen Zeitraum von 78 Wochen (18 Monaten).

Die Untersuchungen zur Feststellung der co-primären Wirksamkeit waren die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Gehstrecke (in Metern; 6-minütiger Gehtest, 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 Plazebo 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 Plazebo behandelten Patienten, was einen statistisch signifikanten Effekt der Myozyme-Behandlung im Vergleich zum Plazebo 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 Plazebo 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 plazebo-kontrollierten Studie

		Myozyme (n = 60)	Plazebo (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

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

- 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 drei Studien mit Myozyme (mit einer Nachbeobachtung von mindestens 3 Jahren in zwei Studien und einer medianen Nachbeobachtung von 23 Monaten in der dritten Studie) deuten auf eine Stabilisierung oder Verbesserung sowohl der motorischen Funktion als auch der Lungenfunktionen hin.

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.

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.

Pompe Registry

Ärzte und medizinisches Fachpersonal werden gebeten, mit Morbus Pompe diagnostizierte Patienten unter www.PompeRegistry.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 Enzymersatztherapie 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 $\mu\text{g/ml}$; 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. 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/Nicht-Linearität

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 ca. 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 sechs 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 aus der randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie im Alter von 21 bis 70 Jahren, 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} ($\mu\text{g/ml}$)	385 \pm 106	349 \pm 79	370 \pm 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	2.672 \pm 1.140	2.387 \pm 555	2.700 \pm 1.000
CL (ml/h/kg)	8,1 \pm 1,8	8,9 \pm 2,3	8,2 \pm 2,4
Vss (ml/kg)	904 \pm 1.158	919 \pm 1.154	896 \pm 1.154
Effektive Halbwertszeit (h)	2,4 \pm 0,4	2,4 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4

Es lagen keine 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 co-primären 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 maternen Toxizität zuzuschreiben, da ein signifikanter Rückgang der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts beobachtet wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421)
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E339)
Dinatriumphosphat-Heptahydrat (E339)
Polysorbat 80 (E433)

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-Flasche 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

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, 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: 29. März 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 Corp. 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, USA
Genzyme Flanders bvba, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgien

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

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Vereinigtes Königreich
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irland

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Hersteller, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

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**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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) vor.

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

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

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

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411 DD Naarden
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).
Genzyme Europe 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 bitte 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

Zur Anwendung von Myozyme während der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor. Sofern nicht absolut erforderlich, sollte Myozyme nicht in der Schwangerschaft verabreicht werden. Wenn Sie Myozyme erhalten, sollten Sie nicht stillen. 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 auftreten kann, der die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen kann.

Myozyme enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche und ist damit praktisch „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.

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 angewendet haben, als Sie sollten

Es liegen keine Erfahrungen bezüglich einer Überdosierung von Myozyme vor.

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 bitte 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
- Anormale Atemgeräusche einschließlich pfeifende Geräusche
- Atemnot (einschließlich Kurzatmigkeit)
- Kälte in den Gliedmaßen (z. B. Hände, Füße)
- Niedriger Blutdruck
- Einengung der Blutgefäße mit dadurch bedingtem verringertem Blutdurchfluss
- Plötzliche Verengung der Bronchien mit Beschränkung des Atemvolumens (Bronchospasmus)
- Hitzegefühl
- Übermäßiges Schwitzen
- Tränende Augen
- Hautflecken
- Unruhe
- Keuchende Atmung
- Erniedrigter Puls
- Aussetzen des Herzschlags
- Schmerzen im Brustbereich (kein Herzschmerz)
- Bindehautentzündung
- Bauchschmerzen
- 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

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 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

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Niederlande

Hersteller

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Großbritannien

Genzyme Ireland Ltd., 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

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Malta

Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Česká republika

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

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Danmark

sanofi-aventis Denmark 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

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

sanofi-aventis, S.A.
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

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

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.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0) 845 372 7101

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 Kühlschranks 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-Flasche 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.