



Wichtige Sicherheitsinformation **Myozyme® (Alglucosidase alfa)**

Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zu Risiken in Verbindung mit der Verabreichung von Myozyme®, dem klinischem Risikomanagement und immunologischen Untersuchungen

Bitte lesen Sie diesen Leitfaden vor Verschreibung und Anwendung sorgfältig durch, damit Sie die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Sie sind angehalten, alle mutmaßlichen unerwünschten Nebenwirkungen über das nationale Berichtssystem zu melden. Alle Patienten sollen aufgefordert werden sich im Pompe-Patientenregister zu registrieren.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
Zusammenfassung	4
Hauptansprechpartner	7
1. Beschreibung der Risiken im Zusammenhang mit Myozyme®	8
1.1. Infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktischer Reaktionen	8
1.2. Immunvermittelte Reaktionen	10
1.3. Immunogenität	11
1.3.1. Anti-rhGAA IgG-Antikörper einschließlich inhibitorischer Antikörper	12
1.3.2. Anti-rhGAA IgE-Antikörper	13
1.4. Risiken in Verbindung mit begleitender Immunmodulation	13
1.5. Akutes kardiorespiratorisches Versagen aufgrund von Volumenüberladung	14
2. Klinisches Management von identifizierten Risiken (2,8–14)	15
2.1. Vor der Infusion	15
2.2. Myozyme®-Infusion	16
2.2.1. Empfohlene Infusionsrate	16
2.2.2. Leichte oder mittelschwere Reaktionen (2,8,9)	16
2.2.3. Schwere Reaktionen: Überempfindlichkeits-/anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock und IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion (9,10,14)	19
2.3. Überwachung nach der Infusion	22

3. Tests	23
3.1. Beschreibung (Tabelle 4)	23
3.1.1. Immunüberwachungsprogramm: IgG-Antikörpertests, einschließlich inhibitorischer Antikörper	23
3.1.2. Immunologische Untersuchung im Falle infusions-assoziiertes Reaktionen: IgE-, Komplementaktivierungs- und Serumtryptasebestimmung	25
3.1.3. Hauttest (11,12)	25
3.1.4. Zirkulierender Immunkomplex-Test	26
3.2. Testablauf	29
4. Meldung unerwünschter Ereignisse	30
5. Schwangerschaft und Stillzeit	30
6. Pompe-Register	31
7. Referenzen	32
8. Anhänge	34
Anhang 1: Zubereitung von Myozyme	34
Anhang 2: Verabreichung von Myozyme®	38
Anhang 3: Lagerung von Myozyme®	40

Abkürzung

UE	Unerwünschtes Ereignis
CK	Kreatinkinase
CRIM	Kreuzreaktives immunologisches Material (<i>cross-reactive immunologic material</i> ; CRIM-neg: Patienten, bei denen durch die Western-Blot-Analyse kein endogenes GAA-Restprotein(fragment) festgestellt wurde)
EET	Enzymersatztherapie
GAA	Saure α-Glucosidase
IAR/IARs	Infusions-assoziierte Reaktion/en (<i>infusion-associated reaction</i>)
i.v.	intravenös
rhGAA	Rekombinante humane saure α-Glucosidase
SI	Sicherheitsinformation

Zusammenfassung

Ziel dieser Sicherheitsinformation

Die Myozyme® (Alglucosidase alfa)-Sicherheitsinformation stellt zusätzliches Informationsmaterial für Ärzte dar, die Morbus Pompe-Patienten mit Myozyme® behandeln. Die behandelnden Ärzte können dieses Informationsmaterial nach Bedarf anderem medizinischen Fachpersonal, das ebenfalls am Management dieser Erkrankung beteiligt ist (Pharmazeuten, Allgemeinmedizinern, Allergologen, Krankenschwestern/Krankenpflegern), zur Verfügung stellen. Die Ziele der vorliegenden Sicherheitsinformation sind:

1. Minimierung der bekannten Risiken in Verbindung mit der Myozyme®-Behandlung;
2. Anleitung des medizinischen Fachpersonals zum klinischen Management dieser Risiken;
3. Anleitung des medizinischen Fachpersonals bei der Durchführung von immunologischen Untersuchungen, die zur weiteren Charakterisierung des potenziellen Mechanismus von infusions-assoziierten Reaktionen (IARs) und Überempfindlichkeitsreaktionen dienen sollen.

Die vorliegende Sicherheitsinformation liefert auch Informationen zu Sanofi-Genzymes Immunüberwachungsprogramm für kostenfreie immunologische Untersuchungen.

Myozyme® und Morbus Pompe

Morbus Pompe ist eine lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen Mangel an saurer α-Glucosidase (GAA) verursacht wird, einem Enzym, das lysosomales Glykogen in Glukose spaltet. Der GAA-Mangel führt zu einer Anhäufung von Glykogen und letztendlich zu einer Ruptur der Lysosomen, was zu einer Zelldysfunktion in vielen Körpergeweben, vor allem in den Muskelfasern, führt.

Myozyme® enthält den Wirkstoff Alglucosidase alfa (rekombinante humane saure α-Glucosidase [rhGAA]). Myozyme® ist indiziert zur Langzeitanwendung als Enzymersatztherapie (EET) zur Behandlung von Patienten mit einer bestätigten Diagnose von Morbus Pompe (GAA-Mangel). Myozyme® ist indiziert bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters. Das empfohlene Dosierungsschema von Myozyme® ist 20 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal alle 2 Wochen.

Beschreibung der identifizierten Risiken

Folgende Risiken in Verbindung mit der Verabreichung von Myozyme® wurden identifiziert (siehe Abschnitt 1):



Die vorliegende Sicherheitsinformation bietet eine vollständige Beschreibung der derzeit identifizierten Risiken in Verbindung mit einer Myozyme®-Infusion sowie eine Anleitung zum klinischen Management unerwünschter Reaktionen (siehe Abschnitt 2).

Immunologische Untersuchung

Sanofi-Genzyme hat nach der Markteinführung von Myozyme® für Patienten, die dieses Arzneimittel verabreicht bekommen, ein Immunüberwachungsprogramm etabliert, welches das Ausmaß der Antikörperbildung nach Myozyme®-Gabe und gegebenenfalls deren klinische Auswirkung bestimmen soll (siehe Abschnitt 3.1).

- **Eine Serum-Probenentnahme zur Ausgangswertbestimmung** vor der ersten Infusion wird dringend empfohlen.
- Die regelmäßige Überwachung der Patienten auf **IgG-Antikörper** wird empfohlen (weitere Informationen zur routinemäßigen IgG-Überwachung finden Sie in der Fachinformation).
- Behandelnden Ärzten wird dringend empfohlen, Proben für die **Untersuchung von IgE, Komplementaktivierung und Tryptase** bei Patienten zu entnehmen, die mittelschwere bis schwere oder wiederkehrende IARs erleiden, welche auf Überempfindlichkeitsreaktionen schließen lassen.

Diese Sicherheitsinformation enthält Informationen zu Sanofi-Genzyme's Immunüberwachungsprogramm. Dieses Programm bietet die Testung von IgG-Antikörpern gegen Myozyme® und der Immunogenität in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen an. Diese Serviceleistungen sind kostenfrei (siehe Abschnitt 3.2.).

Bitte nehmen Sie für Informationen wie Sie den Service des Sanofi-Genzyme Immunüberwachungsprogramms in Anspruch nehmen können oder bei anderen untersuchungsrelevanten Fragen in Bezug auf Myozyme® Kontakt mit Sanofi-Genzyme EU Medical Services [Medizinischer Service von Sanofi-Genzyme] unter EUMedicalServices@sanofi.com auf oder setzen Sie sich mit Ihrem lokalen Ansprechpartner bei Sanofi-Genzyme in Verbindung.

Hauptansprechpartner

- **Für die Meldung eines unerwünschten Ereignisses und/oder einer Schwangerschaft unter Myozyme®-Therapie:**

Bitte kontaktieren Sie die Abteilung Arzneimittelsicherheit von Sanofi-Genzyme:

E-Mail: Safety.Austria@sanofi.com

Fax: (01) 801 85 - 8220

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen anzuzeigen.

Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

- **Für Informationen wie Sie den Service des Sanofi-Genzyme Immunüberwachungsprogramms in Anspruch nehmen können oder anderen untersuchungsrelevanten Fragen zu Myozyme®:**

Bitte kontaktieren Sie die Abteilung Medical Services, Genzyme Europe B.V.:

E-Mail: EUMedicalServices@genzyme.com

- **Für medizinische Fragen zu Morbus Pompe oder Myozyme®:**

Bitte kontaktieren Sie unseren medizinischen Informationsdienst:

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Tel.: (01) 801 85 - 0

1. Beschreibung der Risiken im Zusammenhang mit Myozyme®

Zu den identifizierten Sicherheitsrisiken der Behandlung mit Myozyme® (Alglucosidase alfa) zählen die Entwicklung von infusionsassoziierten Reaktionen (IAR), einschließlich Überempfindlichkeit und lebensbedrohlichem anaphylaktischem Schock und/oder Herzstillstand, immunvermittelte Reaktionen, Immunantwort und akute kardiorespiratorische Insuffizienz aufgrund von Volumenüberladung.

1.1. Infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktischer Reaktionen

IARs sind definiert als jedes in Zusammenhang stehende unerwünschtes Ereignis (UE), das während oder in den Stunden nach der Infusion des Arzneimittels (Myozyme®) auftritt. Jedes dieser Ereignisse, das im Zeitraum nach der Infusion auftritt und potenziell mit dieser in Verbindung steht, kann nach Ermessen des Berichterstatters als IAR eingestuft werden.

Der genaue Mechanismus von IARs ist nicht vollständig bekannt. Tabelle 1 zeigt eine Liste potenzieller Mechanismen (1,2):

Tabelle 1. Potenzielle Mechanismen von IAR, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktischer Reaktionen

- IgE-vermittelt
- IgG-vermittelt mit Komplementaktivierung
- Zytokinfreisetzung mit unklarem Mechanismus
- Unspezifischer immunogener Mechanismus
- Direkte Stimulation der Mastzellen durch das Arzneimittel mit Histaminfreisetzung

In klinischen Studien traten IARs bei ca. 50 % der Patienten mit infantilem Morbus Pompe, die mit Myozyme® (über einen Zeitraum von 52 Wochen) behandelt wurden, auf und bei 28 % der Patienten mit adultem Morbus Pompe (Behandlung über einen Zeitraum

von 18 Monaten). Das Auftreten von IARs ist angesichts des klinischen Erscheinungsbildes von Immunreaktionen auf rekombinante humane Proteine nicht unerwartet. Während die Mehrzahl der Reaktionen als leicht bis mittelschwer eingestuft wurde, traten auch einige schwerwiegende Reaktionen auf. Bei einigen Patienten kam es in klinischen Studien und unter kommerziellem Einsatz während der Myozyme®-Infusion zu einem anaphylaktischen Schock und/oder Herzstillstand, welche lebenserhaltende Maßnahmen erforderten. 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 Natur waren (Tabelle 2).

Tabelle 2. Beobachtete Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeits-/anaphylaktischen Reaktionen

Respiratorisch	Kardiovaskulär	Kutan	Nervensystem	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Bronchospasmus	Herzstillstand	Urtikaria	Schwindel	Pyrexie
Keuchen	Hypotonie	Hautausschlag	Unruhe	Übelkeit
Atemstillstand	Bradykardie	Erythem	Kopfschmerzen	Kälte der Gliedmaßen
Atemnot	Tachykardie	Hyperhidrose	Parästhesie	Hitzegefühl
Apnoe	Zyanose			Beklemmungen in der Brust
Stridor	Vasokonstriktion			Schmerzen im Brustbereich
Dyspnoe	Blässe			Gesichtsödem
Verringerte Sauerstoffsättigung	Erröten			Peripheres Ödem
Engegefühl im Hals	Hypertonie			Angioödem

Des Weiteren wurden bei einigen Patienten unter Behandlung mit Myozyme® wiederkehrende Reaktionen, bestehend aus grippeähnlicher Symptomatik oder der Kombination verschiedener Ereignisse, wie z.B. Pyrexie, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen oder Müdigkeit, die nach der Infusion auftraten und für gewöhnlich ein paar Tage andauerten, beobachtet.

Patienten, bei denen IARs (und insbesondere anaphylaktische Reaktionen) aufgetreten sind, müssen bei einer erneuten Anwendung von Myozyme® mit besonderer Vorsicht behandelt werden. Für weitere Informationen und Anleitung zum Infusionsmanagement siehe Abschnitt 2. Für weitere Informationen zur Zubereitung, Verabreichung und Aufbewahrung von Myozyme® siehe Anhang 1, 2 bzw. 3.

Tabelle 3 stellt eine Liste von Patienten mit erhöhtem Risiko einer Komplikation mit IARs dar.

Tabelle 3: Patienten mit erhöhtem IAR assoziiertem Komplikationsrisiko

- Patienten mit bestehender akuter Fiebererkrankung.
- Patienten mit einer schweren Form des Morbus Pompe (mit möglicher eingeschränkter kardialer und respiratorischer Funktion, die sie für schwere Komplikationen durch infusionsbedingte Reaktionen anfälliger machen).
- Patienten, die IgE-Antikörper gegen Myozyme® bilden (haben ein höheres Risiko für das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks und schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen).
- Patienten, die Myozyme® in höheren Infusionsraten erhalten.
- Patienten mit infantilem Morbus Pompe, die hohe IgG-Antikörpertiter entwickelten.
- Patienten, bei denen in der Vergangenheit bereits IARs aufgetreten sind.
- Patienten, die zeitweise eine Behandlung mit Myozyme® unterbrochen haben (z. B. während der Schwangerschaft)

1.2. Immunvermittelte Reaktionen

Schwere kutane und systemische immunvermittelte Reaktionen wurden gelegentlich bei mit Myozyme® behandelten Patienten berichtet (<1/100 bis ≥1/1000). Der mögliche Mechanismus, welcher den immunvermittelten Reaktionen zugrunde liegen kann, besteht aus der Ablagerung mittelgroßer zirkulierender Immunkomplexe im Gewebe und dem vaskulären Endothelium, was zu einer Entzündung und infolgedessen zu einer heterogenen Gruppe klinischer Zeichen und Symptome, wie z.B. Glomerulonephritis, Hämaturie, Proteinurie, papulöser Ausschlag, Purpura-artiger Ausschlag, Arthritis, Serositis und Vaskulitis, führt (3,4).

Die Reaktionen sind selbstlimitierend und entwickeln sich für gewöhnlich innerhalb von 7 bis 10 Tagen nach einer Antigeninfusion. Meist beginnen sie mit grippeartigen Symptomen: Pyrexie, Myalgie, Arthralgie und Hautausschlag. Eine klinische Erholung erfolgt für gewöhnlich nach 7 bis 28 Tagen.

Schwere kutane Reaktionen, möglicherweise immunvermittelt, einschließlich ulzerativ-nekrotisierender Hautläsionen, wurden im Zusammenhang mit Myozyme® berichtet. Bei einer Hautbiopsie eines Patienten konnte die Ablagerung von anti-rhGAA-Antikörpern in der Läsion nachgewiesen werden.

Systemische immunvermittelte Reaktionen wurden im Zusammenhang mit Myozyme® beobachtet, einschließlich möglicher Typ III Immunkomplex-Reaktionen. Diese Reaktionen traten mehrere Wochen bis hin zu 3 Jahre nach Beginn der Myozyme®-Infusionen auf.

Bei einigen wenigen Patienten mit Morbus Pompe, die mit Myozyme® behandelt wurden und hohe IgG-Antikörpertiter (≥ 102.400) aufwiesen, trat ein nephrotisches Syndrom auf. Eine bei diesen Patienten durchgeführte Nierenbiopsie zeigte eine Ablagerung von Immunkomplexen. Der Zustand der Patienten verbesserte sich nach Unterbrechung der Behandlung.

Empfehlung: Es wird empfohlen, bei Patienten mit hohen IgG-Antikörpertitern regelmäßig Harnanalysen vorzunehmen.

Patienten sollten auf die Entwicklung systemischer immunvermittelter Reaktionen hin überwacht werden. Wenn immunvermittelte Reaktionen auftreten, ist ein Abbruch der Verabreichung von Myozyme® zu erwägen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten. Risiken und Vorteile einer erneuten Verabreichung von Myozyme® nach einer immunvermittelten Reaktion sind gegeneinander abzuwägen. Bei einigen Patienten konnte die Behandlung erfolgreich wieder aufgenommen und die Behandlung mit Myozyme® unter engmaschiger klinischer Überwachung fortgesetzt werden.

1.3. Immunogenität

Myozyme® hat als therapeutisches Protein das Potenzial, eine Immunreaktion mit Bildung von Antikörpern gegen die rhGAA (Anti-rhGAA IgG-Antikörper und Anti-rhGAA IgE-Antikörper) auszulösen (5).

1.3.1. Anti-rhGAA IgG-Antikörper einschließlich inhibitorischer Antikörper

In klinischen Studien entwickelte die Mehrzahl der Patienten mit Morbus Pompe der infantilen und adulten Verlaufsform im Allgemeinen innerhalb von 3 Monaten ab Behandlungsbeginn IgG-Antikörper gegen Alglucosidase alfa (6,7). Beim Einsatz nach der Zulassung entwickelte eine ähnlich große Anzahl von Patienten Anti-rhGAA IgG-Antikörper. Bei Patienten mit der infantilen Verlaufsform, die mit einer höheren Dosis (40 mg/kg Körpergewicht) Myozyme® behandelt wurden, ließ sich eine Tendenz zur Bildung höherer IgG-Antikörpertiter und zum häufigeren Auftreten von IARs beobachten.

Empfehlung: Die Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von IgG-Antikörper überwacht werden.

Es wurde beobachtet, dass bei einigen Patienten, die anhaltend hohe IgG-Antikörpertiter entwickeln, einschließlich CRIM-negativer Patienten (Patienten, bei denen durch die Western-Blot-Analyse kein endogenes GAA-Protein nachgewiesen werden konnte), der Therapieerfolg mit Myozyme® verringert sein kann. Als Ursache für ein schlechtes klinisches Ergebnis werden mehrere Faktoren vermutet.

Einige Patienten, die in klinischen Studien und/oder unter kommerziellem Einsatz mit Myozyme® behandelt wurden, zeigten positive Testergebnisse hinsichtlich Inhibition von Enzymaktivität bzw. Absorption. Die klinische Relevanz einer Inhibition in-vitro ist unklar. Patienten mit positiv getesteter Absorptionshemmung wiesen insgesamt höhere IgG-Antikörpertiter auf als Patienten, die in Studien an Patienten mit infantiler oder adulter Verlaufsform negativ auf Absorptionshemmung getestet wurden. Bis heute konnte kein Zusammenhang zwischen dem Inhibitionsstatus und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse festgestellt werden. Die Auswirkungen der Bildung inhibierender Antikörper auf die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Myozyme® sind nicht vollständig bekannt.

Für Informationen über Testung auf IgG und inhibierende Antikörper siehe Abschnitt 3.1.1.

1.3.2. Anti-rhGAA IgE-Antikörper

Manche in klinischen Studien und nach Marktzulassung mit Myozyme® behandelte Patienten, die evaluiert wurden, wurden positiv auf Alglucosidase-alfa-spezifische IgE-Antikörper getestet. Bei einigen von ihnen traten anaphylaktische Reaktionen auf.

Die Tests wurden typischerweise bei mittelschweren oder schweren oder wiederkehrenden IARs vorgenommen, bei denen ein Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktionen bestand. Hautuntersuchungen, eine sensitivere Maßnahme zur Erkennung von IgE-Antikörpern, wurden ebenfalls bei manchen Patienten durchgeführt. Alle Patienten erholten sich vollständig von den Reaktionen. Einige der Patienten konnten erfolgreich wieder auf Myozyme® eingestellt werden unter Anwendung einer langsameren Infusionsgeschwindigkeit bei niedrigerer Initialdosis (entsprechend den Desensibilisierungsrichtlinien) und konnten die Myozyme®-Therapie weiterhin fortsetzen unter enger klinischer Überwachung. Bei Patienten, die IgE-Antikörper gegen Alglucosidase-alfa entwickeln, scheint ein höheres Risiko für das Auftreten von IARs und/oder anaphylaktischer Reaktionen zu bestehen.

Empfehlung: Patienten, die IgE-Antikörper entwickeln, sollten während der Anwendung von Myozyme® engmaschiger überwacht werden, da es scheint, dass bei ihnen ein höheres Risiko für das Auftreten von IARs und/oder anaphylaktischen Reaktionen besteht.

1.4. Risiken in Verbindung mit begleitender Immunmodulation

Bei Patienten mit Morbus Pompe besteht aufgrund des progredienten Einflusses der Grunderkrankung auf die Atemmuskulatur ein Risiko für Atemwegsinfektionen. Einigen wenigen Patienten wurden, in einem Versuch die Entwicklung von Antikörper für Alglucosidase-alfa zu reduzieren oder zu verhindern, im experimentellen Rahmen Immunsuppressiva verabreicht. Bei einigen dieser Patienten wurden tödliche und lebensbedrohliche Atemwegsinfektionen beobachtet. Folglich kann die Behandlung von Patienten mit Morbus Pompe mit Immunsuppressiva das Risiko für die Entwicklung schwerer Atemwegsinfektionen erhöhen. Es wird empfohlen die Patienten engmaschig auf dieses Risiko zu überwachen.

1.5. Akutes kardiorespiratorisches Versagen aufgrund von Volumenüberladung

Bei Patienten im Kleinkindalter mit vorliegender kardialer Hypertrophie besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes kardiorespiratorisches Versagen aufgrund von Volumenüberladung. Bei Patienten, bei denen zum Infusionszeitpunkt eine akute Krankheit vorliegt, scheint das Risiko für ein akutes kardiorespiratorisches Versagen erhöht zu sein. Es wurden einige wenige Fälle von Volumenüberladung berichtet.

Akutes kardiorespiratorisches Versagen mit Intubationspflicht und erforderlicher inotropischer Therapie wurde bis zu 72 Stunden nach der Infusion mit Myozyme® bei einigen wenigen Patienten mit infantilem Morbus Pompe mit vorliegender kardialer Hypertrophie beobachtet, und könnte möglicherweise mit Volumenüberladung unter Myozyme®-Infusion in Verbindung stehen.

Zusammenfassung

- IARs können während und in den Stunden nach der Infusion auftreten. Es wurden Überempfindlichkeits-/anaphylaktische Reaktionen berichtet, von denen manche IgE-vermittelt waren, und die im Allgemeinen während oder kurz nach Verabreichung der Myozyme®-Infusion auftraten.
- In manchen Fällen wurden immunvermittelte Reaktionen, einschließlich schwerer Haut- und systemischer Reaktionen berichtet.
- Da Myozyme® ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunreaktion. IgG-Antikörper gegen Alglucosidase alfa bilden sich im Allgemeinen innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn.
- Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von IgG-Antikörper überwacht werden.
- Manche mit Myozyme® behandelte Patienten wurden positiv auf Alglucosidase alfa-spezifische IgE-Antikörper getestet. Einige von ihnen erlitten anaphylaktische Reaktionen.
- Patienten, die IgE-Antikörper entwickeln, sollten während der Anwendung von Myozyme® engmaschiger überwacht werden, da es scheint, dass bei ihnen ein höheres Risiko für das Auftreten von IARs und/oder anaphylaktische Reaktionen besteht.

2. Klinisches Management von identifizierten Risiken (2,8–14)

2.1. Vor der Infusion

Die komplexen, der Krankheit Morbus Pompe zugrunde liegenden medizinischen Probleme müssen vor Beginn einer EET mit Myozyme® (Alglucosidase alfa) beachtet werden. Bei Patienten, bei denen zum Infusionszeitpunkt eine akute Krankheit vorliegt, scheint das Risiko für IARs erhöht zu sein. Vor der Verabreichung von Myozyme® sollte der klinische Zustand sorgfältig begutachtet werden. Alle Patienten sollten vor jeder Myozyme®-Infusion medizinisch beurteilt werden, um jede akute oder anderweitige Erkrankung auszuschließen.

Die potenziellen Kurz- und Langzeiteffekte eines langfristigen wiederholten Einsatzes von Kortikosteroiden, Antihistaminika und Antipyretika müssen, insbesondere bei Patienten im Kindesalter, sorgfältig abgewogen werden. Dosierungsempfehlungen für solche Behandlungen sollten gemäß der jeweiligen Fachinformation erfolgen.

Vorbehandlung bei Patienten mit früheren IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen

- **Der Einsatz von Antihistaminika zur Vorbehandlung wird bei Patienten mit vorheriger IgE-vermittelter Überempfindlichkeitsreaktion nicht empfohlen.** Antihistaminika können frühe Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hautreaktionen) maskieren und es dem an der Infusion beteiligten Personal erschweren, erste Anzeichen von Beschwerden und die Notwendigkeit der Senkung der Infusionsrate und/oder einer anderen Intervention zu erkennen. Darüber hinaus ist in Fällen, in denen eine große Menge Histamin freigesetzt wird, die Verabreichung von Antihistaminika nach der Freisetzung oder als Vormedikation bei der Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen nicht vollständig wirksam (13).
- **Eine Behandlung mit Betablockern kann anaphylaktische Reaktionen verstärken und stellt daher eine relative Kontraindikation dar** für Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine anaphylaktische Reaktion. Betablocker sind zudem eine relative Kontraindikation für die Verabreichung von Epinephrin/Adrenalin (10,11,14)

2.2. Myozyme®-Infusion

Sämtliche Empfehlungen sind ausschließlich als Richtlinien zu verstehen. Eine endgültige Entscheidung hinsichtlich der Behandlung von einzelnen Patienten obliegt dem behandelnden Arzt.

2.2.1. Empfohlene Infusionsrate

- Es wird empfohlen, dass die erste Infusionsrate Myozyme® nicht mehr als 1 mg/kg/Std. beträgt. Nachdem die Verträglichkeit des Patienten auf diese Infusionsrate nachgewiesen wurde, kann die Infusionsrate alle 30 Minuten um 2 mg/kg/Std. erhöht werden, bis die empfohlene maximale Infusionsrate von 7 mg/kg/Std. erreicht ist. Die Vitalzeichen sollten am Ende eines jeden Schrittes gemessen werden. Patienten, bei denen IARs aufgetreten sind, müssen bei einer erneuten Anwendung von Myozyme® mit besonderer Vorsicht behandelt werden.
- Für den Fall, dass die IAR mit der Infusionsrate in Verbindung zu stehen scheint, wird/werden folgende Änderung(en) der Infusionsrate vorgeschlagen:
 - Verringerung der maximalen Infusionsrate und/oder
 - Verlängerung jedes Erhöhungsschrittes einer Infusionsrate um 15-30 Minuten

2.2.2. Leichte oder mittelschwere Reaktionen¹ (2,8,9)

- Die Infusionsrate soll auf die Hälfte reduziert oder die Infusion vorläufig unterbrochen werden, bis die Symptome **schwächer werden oder abklingen**.
 - Wenn die **Symptome abgeklungen sind**, soll die Infusion mit der Hälfte der Infusionsrate, bei der die IAR(s) eintrat(en), 30 Minuten lang verabreicht und anschließend die Infusionsrate für 15 bis 30 Minuten um 50 % erhöht werden.
 - Wenn die **Symptome nicht mehr auftreten**, soll die Infusionsrate auf die Rate, bei welcher die IAR(s) auftrat(en), gesteigert und eine schrittweise Erhöhung dieser Rate in Erwägung gezogen werden, bis die maximale Rate erreicht ist.
- Wenn die **Symptome anhalten**, obwohl die Infusion zwischenzeitlich gestoppt wurde, wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt mindestens weitere 30 Minuten wartet, ob die Symptome der IAR abklingen, bis er sich für den Abbruch der Infusion für den Rest des Tages entscheidet.

Beispiel:

Wenn der Patient leichte oder mittelschwere IAR(s) bei einer Infusionsrate von 5 mg/kg/Std. erleidet, soll die Infusionsrate auf 2,5 mg/kg/Std. herabgesetzt oder die Infusion vorübergehend unterbrochen und das Abklingen der Symptome abgewartet werden.

Wenn die Symptome abgeklungen sind, soll die Infusion bei einer Rate von 2,5 mg/kg/Std. für 30 Minuten verabreicht werden. Wird die Infusion gut vertragen, soll die Infusionsrate auf 3,75 mg/kg/Std. für mindestens 15 bis 30 Minuten erhöht werden.

Wird diese Steigerung gut vertragen, soll die Infusionsrate auf 5 mg/kg/Std. erhöht und für 15 bis 30 Minuten verabreicht werden.

Wird diese Steigerung gut vertragen, soll die Infusionsrate auf die maximale empfohlene Rate von 7 mg/kg/Std. erhöht und der Rest der Infusion bei dieser Rate in Abhängigkeit der Verträglichkeit geben werden.

Die Vitalzeichen sollen am Ende eines jeden Schrittes gemessen werden.

Behandlungsempfehlungen bei leichten bis mittelschweren Reaktionen

- Antipyretika bei Fieberreaktionen verabreichen.
- Eine altersgemäße Dosis Antihistaminika [H1-Blocker] verabreichen.
- Gabe von i.v. Kortikosteroiden in Erwägung ziehen.
- Bei starken Symptomen wie Bronchospasmus, Sauerstoffsättigung, Zyanose, Dyspnoe oder Keuchen, soll die Gabe von Sauerstoff über eine Sauerstoffmaske mit moderater bis hoher Sauerstoffdurchlässigkeit oder über einen Nasenkatheter, oder einen Beta-Agonisten (z. B. Salbutamol) über ein Inhalationsgerät oder Vernebler in Erwägung gezogen werden.

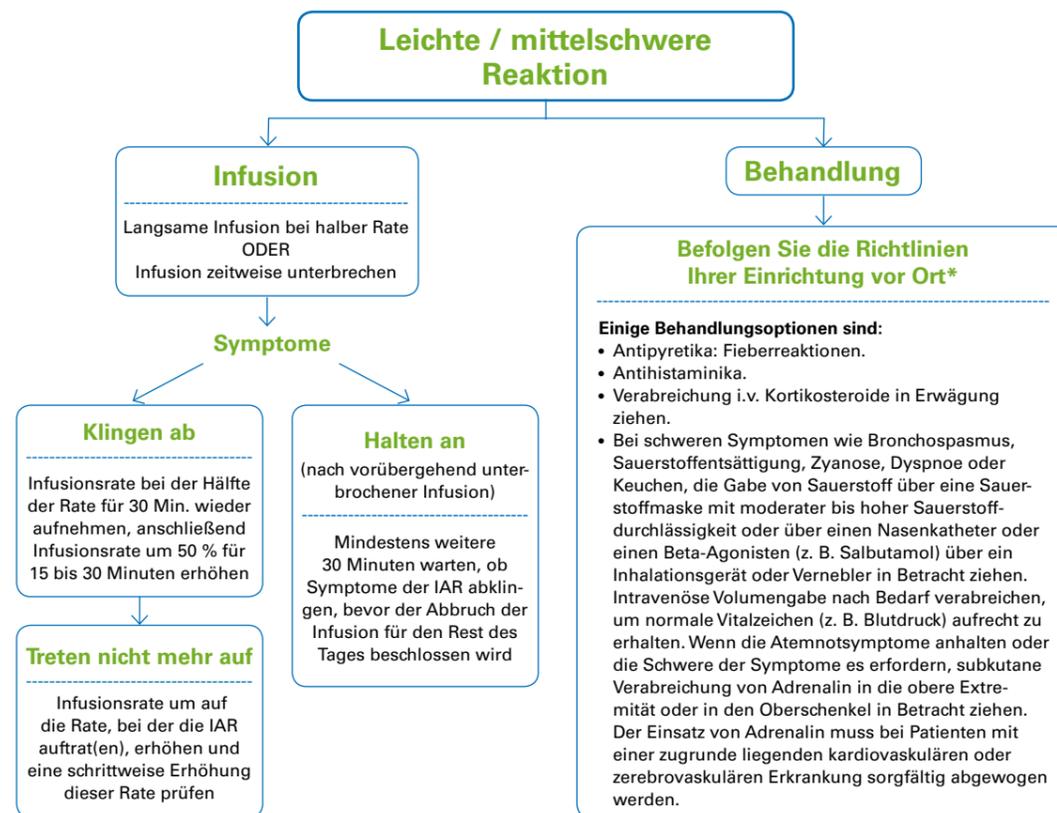
¹ Diese Definitionen dienen nur als Richtlinien, basierend auf der CDSIC (Clinical Data Interchange Standards Consortium [US-amerikanische gemeinnützige Arbeitsgemeinschaft für den Austausch von klinischen Daten]) SDTM (Study Data Tabulation Model [Tabellenmodell für Studiendaten]) Standardterminologie V 3.1.1. Die allgemeine Schweregradbewertung obliegt dem behandelnden Arzt:

Leicht: Eine Form von UE, die für gewöhnlich vorübergehend andauert und nur eine minimale Behandlung oder therapeutische Intervention erfordert. Das Ereignis behindert in der Regel nicht die üblichen alltäglichen Aktivitäten.

Mittelschwer: Eine Form der UE, die in der Regel durch weitere gezielte therapeutische Intervention gelindert wird. Das Ereignis behindert die üblichen Alltagsaktivitäten, verursacht Beschwerden, stellt aber kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für den Studienteilnehmer dar.

- Falls die Atemnotsymptome anhalten oder die Schwere der Symptome es erfordern, soll eine subkutane Verabreichung von Adrenalin in die obere Extremität oder in den Oberschenkel in Erwägung gezogen werden. Der Einsatz von Adrenalin muss bei Patienten mit kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung sorgfältig abgewogen werden.
- Intravenöse Volumengabe nach Bedarf, um normale Vitalzeichen (z. B. Blutdruck) beizubehalten.

Abbildung 1. Klinisches Management von leichten bis mittelschweren Reaktionen



* Kontraindikationen sollten stets gegenüber dem Nutzen oder der Notwendigkeit des Einsatzes von Adrenalin als lebensrettende Maßnahme im Fall von lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen abgewogen werden.

2.2.3. Schwere Reaktionen²: Überempfindlichkeits-/anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock und IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion ^(9,10,14)

Warnhinweis: Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich lebensbedrohlicher anaphylaktischer Reaktionen bei Patienten während der Myozyme®-Verabreichung, davon einige IgE-vermittelt, beobachtet. Bei einigen Patienten traten während der Myozyme®-Infusion ein anaphylaktischer Schock und/oder Herzstillstand auf, die lebenserhaltende Maßnahmen erforderlich machten. Während der Verabreichung von Myozyme® sollte eine angemessene medizinische Notfallversorgung, einschließlich technischer Geräte zur kardiopulmonalen Reanimation, unmittelbar verfügbar sein.

- Anaphylaktische Reaktionen sind häufig lebensbedrohlich und setzen akut in einem Zeitraum von Minuten bis mehrere Stunden nach Beginn der Infusion ein. Selbst wenn eingangs nur leichte Symptome vorliegen, muss ein potenzielles Fortschreiten zu schweren Symptomen bis hin zu irreversiblen Schäden erkannt werden. Wegen der Möglichkeit schwerer Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischer Reaktionen, sollte entsprechende medizinische Hilfe, einschließlich einer Ausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation bereitstehen, wenn Myozyme® verabreicht wird.
- Die frühe Feststellung von Anzeichen und Symptomen von Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktionen kann ein effektives Patientenmanagement unterstützen und möglichen schwerwiegenden bzw. irreversiblen Ergebnissen vorbeugen.
- Eine frühzeitige Erkennung einer allergischen Erscheinung ist wichtig, damit die Infusion unterbrochen, die Rate verringert und/oder eine andere Gegenmaßnahme erfolgen kann.

² Diese Definition dient nur als Richtlinie auf Basis der CDSIC-SDTM-Standardterminologie V 3.1.1. Die allgemeine Schweregradbewertung obliegt dem behandelnden Arzt.
Schwer: Eine Form von UE, die die gewöhnlichen Alltagsaktivitäten stört oder signifikante Auswirkungen auf den klinischen Status hat oder intensive therapeutische Intervention erfordert.

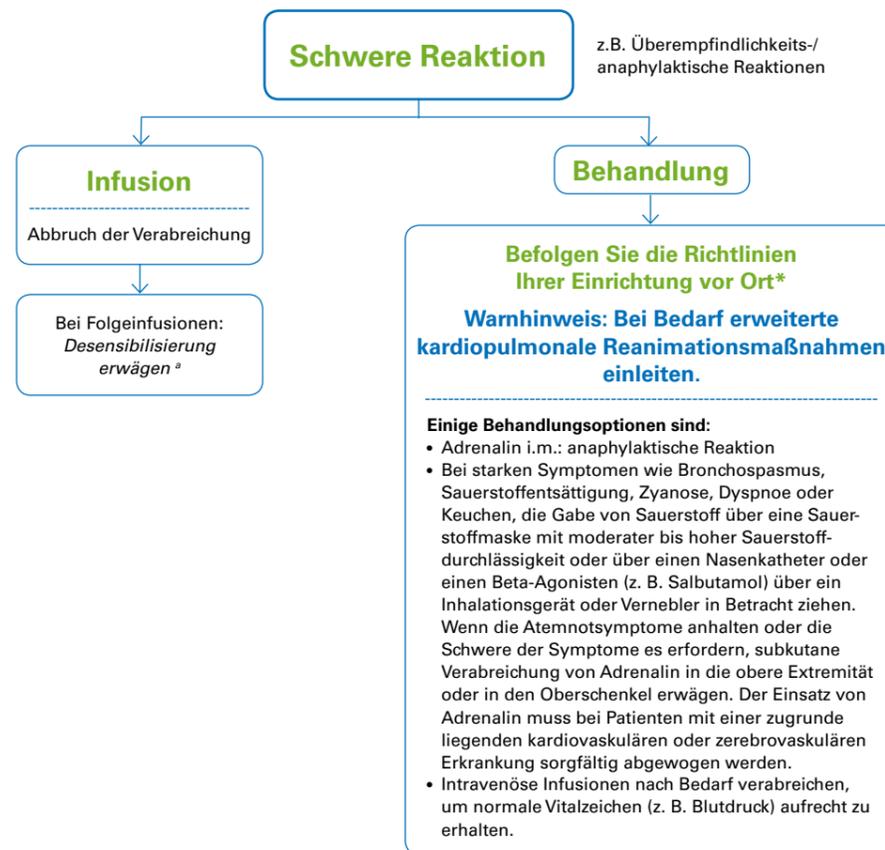
- Die Risiken und Nutzen bei der Wiederaufnahme einer Myozyme®-Therapie nach einer anaphylaktischen oder schweren Überempfindlichkeitsreaktion sollten abgewogen werden. Einige Patienten haben die Behandlung wieder aufgenommen und konnten die Behandlung mit Myozyme® unter engmaschiger klinischer Überwachung fortsetzen. Äußerste Vorsicht ist geboten, wenn die Entscheidung für eine Wiederverabreichung des Produkts getroffen wird, wobei eine angemessene medizinische Notfallversorgung, einschließlich technischer Geräte zur kardiopulmonalen Reanimation, unmittelbar verfügbar sein sollte.

Behandlungsempfehlungen bei schweren Reaktionen

- Bei schweren Reaktionen sollte eine sofortige Unterbrechung der Verabreichung von Myozyme® in Betracht gezogen und eine angemessene, wie nachstehend beschriebene, medizinische Behandlung eingeleitet werden.
 - Die intramuskuläre Verabreichung von Adrenalin in den oberen Extremitäten oder in den Oberschenkel ist generell bei lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen indiziert. Jedoch sollten grundsätzlich mögliche Kontraindikationen beim Einsatz von Adrenalin erwogen werden. Kontraindikationen sollten stets gegenüber dem Nutzen oder der Notwendigkeit des Einsatzes von Adrenalin als lebensrettende Maßnahme im Fall von lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen abgewogen werden. Für detaillierte Informationen berücksichtigen Sie bitte die Fachinformation des Adrenalin-Medikaments.
 - Bei starken Symptomen wie Bronchospasmus, Sauerstoffentsättigung, Zyanose, Dyspnoe oder Keuchen, soll die Verabreichung von Sauerstoff über eine Sauerstoffmaske mit moderater bis hoher Sauerstoffdurchlässigkeit oder über einen Nasenkatheter, oder einen Beta-Agonisten (z. B. Salbutamol) über ein Inhalationsgerät oder Vernebler in Betracht gezogen werden.

- Eine intravenöse Volumengabe soll nach Bedarf erfolgen, um normale Vitalzeichen (z. B. Blutdruck) aufrecht zu erhalten. Die Verabreichung von i.v. Kortikosteroiden soll in Betracht gezogen werden. Zur Maximierung von Inotropie und Minimierung von Chronotropie bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie sollten alpha-adrenerge Wirkstoffe und Pressoren ohne oder mit minimaler beta-adrenerger Wirkung in Betracht gezogen werden.
- Bei Bedarf sollen erweiterte kardiopulmonale Reanimationsmaßnahmen eingeleitet werden.
- Sofern angemessen, sollten bei Patienten mit vorheriger IgE-vermittelter Überempfindlichkeitsreaktion anschließend Infusionen gemäß einem Desensibilisierungsverfahren begonnen werden; typischerweise erfolgt dies ohne Vorbehandlung.
- Detaillierte Anweisungen für Desensibilisierungsverfahren werden den behandelnden Ärzten auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Bitte nehmen Sie bezüglich der Desensibilisierungsrichtlinien Kontakt mit dem medizinischen Informationsdienst auf. Die Kontaktdaten finden Sie oben unter **Hauptansprechpartner**.
- Die hier ausgegebenen Empfehlungen für die Behandlung von IgE-positiven Patienten dienen ausschließlich als Richtlinien. Die endgültige Entscheidung hinsichtlich der Behandlung von einzelnen Patienten obliegt dem behandelnden Arzt.

Abbildung 2. Klinisches Management von schweren Reaktionen



* Kontraindikationen sollten stets gegenüber dem Nutzen oder der Notwendigkeit des Einsatzes von Adrenalin als lebensrettende Maßnahme im Fall von lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen abgewogen werden.

^a Bitte nehmen Sie bezüglich der Desensibilisierungsrichtlinien Kontakt mit dem medizinischen Informationsdienst auf. Die Kontaktdaten finden Sie oben unter **Hauptansprechpartner**.

2.3. Überwachung nach der Infusion

Aus Sicherheitsgründen wird empfohlen, die Patienten während und nach Abschluss jeder intravenösen Myozyme®-Verabreichung durch entsprechendes medizinisches Fachpersonal, das mit Morbus Pompe und den möglichen Reaktionen auf Myozyme® vertraut ist, überwachen zu lassen. In klinischen Studien wurden die Patienten nach Ende der Myozyme®-Infusion zwei Stunden lang überwacht. Die angemessene Dauer einer Beobachtung nach der Infusion sollte vom behandelnden Arzt auf Basis des klinischen Status des einzelnen Patienten und der Erfahrung mit Infusionen vorgegeben werden.

3. Tests

3.1. Beschreibung (Tabelle 4)

3.1.1. Immunüberwachungsprogramm: IgG-Antikörpertests, einschließlich inhibitorischer Antikörper

In klinischen Studien entwickelte die Mehrheit der Patienten IgG-Antikörper gegen Alglucosidase alfa, üblicherweise innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn (6,7,15). Somit ist eine Serokonversion bei den meisten Patienten, die mit Myozyme® (Alglucosidase alfa) behandelt werden, zu erwarten. Die Bildung von Antikörpern gegen rekombinante Proteine ist gut bekannt und wurde bereits bei anderen EETs gezeigt (5). Bei Patienten mit infantilem Morbus Pompe, die mit einer höheren Dosis behandelt wurden, wurde eine Tendenz zur Entwicklung höherer IgG-Antikörpertiter gegen rhGAA beobachtet. Es scheint keine Korrelation zwischen dem Beginn von IARs und dem Zeitpunkt der IgG-Antikörperbildung zu geben. Die Auswirkungen der Antikörperbildung auf die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Myozyme® sind nicht vollständig bekannt.

In klinischen Studien wurden Anti-rhGAA-IgG-Antikörper positive Proben auch auf die in-vitro Inhibition sowohl mit einem Enzymaktivitäts-Assay als auch einem zellulären Aufnahme Assay getestet. Diese Tests wurden auch im Post-Marketing Setting bei Patienten, deren klinischer Zustand sich verschlechtert hatte und/oder die invasiv beatmet werden mussten, durchgeführt. Die klinische Relevanz der Bildung inhibitorischer Antikörper bei Patienten, die mit Myozyme® behandelt werden, ist nicht bekannt. CRIM-negative Säuglinge (Patienten, bei denen in einer Western-Blot-Analyse kein endogenes GAA-Protein nachweisbar war) zeigten bei anhaltend hohen inhibitorischen IgG-Antikörpertitern eine verringerte klinische Wirkung (16-18).

Zur Messung der Inhibition der rhGAA-Enzymaktivität durch im Patientenserum vorhandene Antikörper galten Patientenproben mit einer prozentuellen Hemmung von mehr als 20% bei enzymatischer Analyse in jeglicher Probenverdünnung als positiv (inhibitorischer Antikörper-Assay). Ein auf Durchflusszytometrie basierender Assay

wurde entwickelt, um zu untersuchen, ob diese von Patienten gebildeten Antikörper die Aufnahme von rhGAA in humane Fibroblasten in Zellkultur behindern. Proben, die eine Enzymaufnahmehemmung von mehr als 20 % bei zwei oder mehr Probenverdünnungen aufwiesen, galten als positiv zum Zeitpunkt dieses durchflusszytometrischen zellbasierten Assays. Patienten gelten als positiv bezüglich einer Antikörper-vermittelten Aufnahmehemmung, wenn bei Ihnen mindestens zu einem Zeitpunkt eine solche Hemmung bei einer Verdünnung > 1/20 nachgewiesen wurde.

Im Rahmen der allgemeinen Sicherheitsüberwachung nach Zulassung hat Sanofi-Genzyme ein Immunüberwachungsprogramm für Myozyme® initiiert, um das Ausmaß der spezifischen Antikörperbildung unter Myozyme®-Therapie zu bestimmen und deren klinische Bedeutung – sofern vorhanden – zu verstehen. Gegenwärtig gibt es keine kommerziell verfügbaren Tests zur Bestimmung von Antikörpern gegen Alglucosidase alfa; jedoch bietet Sanofi-Genzyme einen Test-Service an. Für weiterführende Informationen wie Sie Sanofi-Genzymes Immunüberwachungsprogramm in Anspruch nehmen können nehmen Sie bitte Kontakt mit **Sanofi-Genzyme EU Medical Services [Medizinischer Service von Sanofi-Genzyme]** unter EUMedicalServices@sanofi.com auf oder **setzen Sie sich mit Ihrem lokalen Ansprechpartner bei Sanofi-Genzyme in Verbindung.**

Empfehlung:

- IgG-Antikörpertiter sollten regelmäßig kontrolliert werden.
- Behandelte Patienten werden bei Verdacht auf einen nachlassenden klinischen Nutzen trotz fortgesetzter Myozyme®-Therapie auf eine Enzym- und Aufnahmehemmung getestet.
- Es wird dringend empfohlen, vor der ersten Infusion den Ausgangswert (Baseline) bestimmen zu lassen

3.1.2 Immunologische Untersuchung im Falle infusions-assoziiertes Reaktionen: IgE-, Komplementaktivierungs- und Serumtryptasebestimmung

Die Tests wurden typischerweise bei mittelschweren oder schweren oder wiederkehrenden IARs vorgenommen, die auf Überempfindlichkeitsreaktionen hindeuteten. Einige Patienten wurden positiv auf Alglucosidase-alfa-spezifische IgE-Antikörper getestet, wovon einige anaphylaktische Reaktionen erlitten.

Einige Patienten haben die Behandlung erfolgreich mit langsameren Infusionsraten und/oder einer niedrigeren Dosierung zu Infusionsbeginn wieder aufgenommen und erhalten unter engmaschiger klinischer Überwachung weiterhin Myozyme®.

Empfehlung:

Zur weiteren Charakterisierung des potenziellen Mechanismus der IARs müssen Proben für die Komplementaktivierungs- und Serumtryptasetests 1-3 Stunden nach Beginn der Infusionsreaktion entnommen werden. Für die IgE-Antikörperbestimmung müssen die Proben frühestens 72 Stunden nach Beendigung der Infusion entnommen werden.

Für weiterführende Informationen wie Sie den Service des Sanofi-Genzyme Immunüberwachungsprogramms in Anspruch nehmen können nehmen Sie bitte Kontakt mit Ihrem zuständigen Sanofi-Genzyme Vertreter vor Ort oder alternativ per E-Mail mit Sanofi-Genzyme Medical Services (EUMedicalServices@sanofi.com) auf.

3.1.3. Hauttest ^(11,12)

Ein Hauttest kann nach Ermessen des behandelnden Arztes bei Patienten durchgeführt werden, bei denen eine IAR mit folgenden Kriterien auftrat (Tabelle 4):

- Infusionsbedingte Reaktionen, die auf eine IgE-vermittelte Reaktion schließen lassen, mit anhaltenden Symptomen wie Bronchospasmus, Hypotonie und/oder Urtikaria, die eine Behandlung erfordern ODER jegliche andere Anzeichen oder Symptome, die der behandelnde Arzt als relevant betrachtet.
- Der Hauttest kann ein weiterer Prädiktor für IgE-vermittelte Reaktionen sein und zur Bestätigung der IgE-Ergebnisse herangezogen werden.

Wenn die Entscheidung zur Durchführung eines Hauttest getroffen wurde, wird empfohlen, die Myozyme®-Infusionen zu verschieben, bis der Hauttest durchgeführt und die Ergebnisse vom behandelnden Arzt ausgewertet wurden.

Hinweis: Bestimmte Medikamente (z. B. Antihistaminika, adrenerge Medikamente) können die Testergebnisse beeinflussen. Daher sollten die Medikamente des Patienten vor dem Hauttest dahingehend überprüft werden, ob diese die Testergebnisse beeinträchtigen könnten oder nicht.

Es wird empfohlen, dass der Hauttest von einem ausgebildeten Allergologen oder einer in der Durchführung von Hauttests geschulten medizinischen Fachkraft vorgenommen wird. Der Test sollte frühestens 48 Stunden nach der Myozyme®-Infusion und, aufgrund der vorübergehenden Desensibilisierung, vorzugsweise >3 Wochen nach einem anaphylaktischem Ereignis vorgenommen werden.

Das Verfahren beinhaltet lediglich einen Prick-Test. Wenn der Prick-Test negativ ist, könnte ein intradermaler Test gerechtfertigt sein. Für den Test werden neben dem zu testenden Myozyme® auch Positiv- und Negativkontrollen benötigt.

3.1.4 Zirkulierender Immunkomplex-Test

Sollten bei einem Patienten unter Alglucosidase alfa-Therapie Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine systemische immunvermittelte Reaktionen mit Beteiligung der Haut oder anderer Organe schließen lassen, sollten Serumproben zur Untersuchung auf zirkulierende Immunkomplexe entnommen werden. Der Patient sollte auf fortdauernde Immunkomplexsymptomatik hin beobachtet und es sollten bei Bedarf weitere Serumproben zur Untersuchung entnommen werden. Weitere Untersuchungen auf eine mögliche Immunkomplexerkrankung, einschließlich einer Biopsie der möglicherweise beteiligten Organe (z. B. Haut zum Nachweis einer möglichen Vaskulitis; bzw. der Nieren zum Nachweis möglicher Immunkomplexablagerungen in der glomerulären Basalmembran), liegen im Ermessen des behandelnden Arztes.

Tabelle 4. Klinische Immunologie und Hautuntersuchungseigenschaften.

Test ^a	Indikation für Untersuchung	Probentyp	Häufigkeit	Entnahme-/ Durchführungszeitpunkt ^b
Hauttest	IARs, die auf eine IgE-vermittelte Reaktion mit anhaltenden Symptomen schließen lassen oder zur Bestätigung von IgE-Ergebnissen	Prick-Test	Ad hoc (nach IAR)	Frühestens 48 Std. nach Infusion und vorzugsweise >3 Wochen nach anaphylaktischem Ereignis
IgG ^c	Routineüberwachung	Gefrorenes Serum	Routineüberwachung	Probe möglichst vor Infusion oder ≥3 Tage nach Infusion
IgG/inhibitorischer Antikörper	Verringertes Ansprechen auf Behandlung oder Wirksamkeitsverlust	Gefrorenes Serum	Ad hoc (nach Bedarf)	Probeentnahme möglichst vor Infusion ≥3 Tage nach Infusion
IgG/IgE-Antikörper	Mittelschwere/schwere oder wiederkehrende IARs mit Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktionen/ anaphylaktische Reaktionen	Gefrorenes Serum	Ad hoc (nach Bedarf)	Vor der Infusion oder mindestens ≥3 Tage nach Infusion
Serumtryptase	Mittelschwere/ schwere oder wiederkehrende IARs mit Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktionen/ anaphylaktische Reaktionen	Gefrorenes Serum	Ad hoc (nach Bedarf)	1-3 Stunden nach der Infusionsreaktion
Komplementaktivierung	Mittelschwere/ schwere oder wiederkehrende IARs mit Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktionen/ anaphylaktische Reaktionen	Gefrorenes EDTA-Blutplasma	Ad hoc (nach Bedarf)	1-3 Stunden nach Infusionsreaktion

^a Sanofi-Genzymes Immunüberwachungsprogramm mit LabCorp bietet einen kostenfreien Service für die Entnahme, Verpackung und den Versand von Blut/Serumproben an das LabCorp Zentrallabor an. Dieser Service gilt für alle durchgeführten Tests im Rahmen der IAR-Untersuchung (einschließlich IgG-Antikörper, IgE-Antikörper, inhibitorischer Antikörper, Komplementaktivierung und Serumtryptase) und für alle klinischen Proben zur routinemäßigen IgG Überwachung. Hauttests werden in der Regel vor Ort vorgenommen.

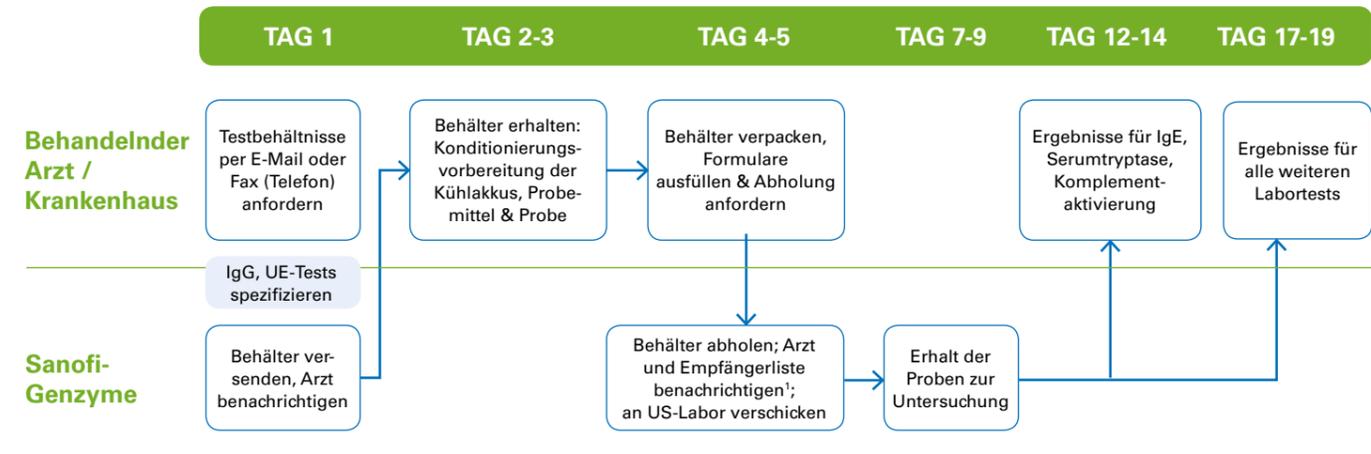
^b Dokumentieren Sie Uhrzeit und Datum der Probenentnahme, sowie ggf. entsprechend den Beginn/das Ende der jeweiligen Myozyme®-Infusion, sowie den Beginn der Infusionsreaktion

^c Wenn die Ergebnisse hohe IgG-Antikörpertiter aufweisen, wird eine regelmäßige Urinanalyse empfohlen.

3.2. Testablauf

Dieser Ablauf gilt für alle durchzuführenden Tests im Rahmen einer IAR-Abklärung (einschließlich IgG-Antikörper, IgE-Antikörper, inhibitorischer Antikörper, Komplementaktivierung und Serumtryptase) und für alle klinischen Proben zur routinemäßigen Analyse und Meldung nach Markteinführung (Abbildung 3).

Abbildung 3. Ablauf zur Untersuchung und Meldung von Proben in Verbindung mit unerwünschten Ereignissen und Proben zur routinemäßigen Antikörperuntersuchung nach Markteinführung



Voraussichtlicher zeitlicher Ablauf für den Erhalt der Ergebnisse nach Probeneingang im Labor:
5 Kalendertage: IgE, Serumtryptase, Komplementaktivierung
10 Kalendertage: alle anderen Tests



Bitte kontaktieren Sie Sanofi-Genzyme EU Medical Services für die Entnahme, Verpackung und den Versand von Blutproben. Die Kontaktdaten finden sich im Kapitel **Hauptansprechpartner**.

4. Meldung unerwünschter Ereignisse

Es ist wichtig, den Verdacht auf unerwünschte Ereignisse nach der Zulassung eines Arzneimittels zu melden. Damit kann das Nutzen-Risiko-Profil eines Arzneimittels weiterhin überwacht werden. Medizinisches Fachpersonal ist angehalten, jeden Verdacht auf eine unerwünschte Reaktion über das nationale Meldesystem zu melden oder die Abteilung Arzneimittelsicherheit von Sanofi-Genzyme zu kontaktieren. Vollständige Kontaktdaten für die Meldung eines Verdachts auf unerwünschte Reaktionen finden Sie unter **Hauptansprechpartner**.

5. Schwangerschaft und Stillzeit

Die Verwendung von Myozyme® (Alglucosidase alfa) bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Die einzigen Daten zur Beurteilung

des Reproduktionsrisikos mit Myozyme® stammen aus präklinischen Untersuchungen. Myozyme® sollte während einer Schwangerschaft nicht verwendet werden, wenn keine klare Notwendigkeit besteht (siehe Fachinformation, Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und 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.

Es ist wichtig, Informationen zur Arzneimittelaufnahme während der Schwangerschaft der Abteilung Arzneimittelsicherheit von Sanofi-Genzyme mitzuteilen, damit Wirkstoffe identifiziert werden können, die für den sich entwickelnden Fötus gefährlich sind. Umgekehrt können die Daten zur Schwangerschaftsexposition auch zeigen, dass die fetale Toxizität eines Arzneimittels begrenzt ist. Sanofi-Genzyme wird alle gemeldeten Schwangerschaftsfälle nachverfolgen, um Informationen zur Sicherheit einer Arzneimittelanwendung während einer Schwangerschaft zu erheben, auszuwerten und genauere Daten bereitzustellen. Geben Sie Informationen über Schwangerschaften bitte entsprechend weiter. Sanofi-Genzyme legt den Ärzten und anderen medizinischen Fachkräften dringend nahe, alle Schwangerschaften sowie Schwangerschaftsverläufe und -ausgänge bei Patientinnen, die Myozyme® erhalten, zu melden, unabhängig davon, ob die Exposition in Verbindung mit einem unerwünschten Ereignis steht oder nicht. Vollständige Kontaktdaten für die Meldung von Schwangerschaften finden Sie unter der Überschrift **Hauptansprechpartner**.

6. Pompe-Register

Betreuenden Ärzten wird nahegelegt, Pompe-Patienten mit deren Einwilligung unter www.registrynxt.com zu registrieren. In diesem globalen Register werden die Patientendaten anonym gesammelt. Die Ziele dieses „Pompe-Registers“ ist das Wissen über Morbus Pompe zu erweitern, sowie das Monitoring der Patienten und ihr Ansprechen auf die Enzymersatztherapie über die Zeit zu detektieren, um letztendlich die klinischen Ergebnisse dieser Patienten weiter zu verbessern.

7. Referenzen

1. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions: Diagnosis and Management. *Am J Ther.* 1996 Jul;3(7):515–20.
2. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007 May;12(5):601–9.
3. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy.* Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
4. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994 Jan;6(1):20–4.
5. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology.* 2005 Apr 15;209(2):155–60.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009 Mar;11(3):210–9.
7. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009 Sep;66(3):329–35.
8. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009 Jan;47 Suppl 1:S100–6.
9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):391–7.
10. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):477–80.e1–42.
11. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
12. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
13. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ.* 1998 May 16;316(7143):1511–4.
14. Bernstein L, Et.al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 1999;83(6):665–700.
15. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007 Jan 9;68(2):99–109.
16. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC-H, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006 Jul;149(1):89–97.
17. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab.* 2010 Jan;99(1):26–33.
18. Genzyme, Data on file.

Anhänge

Anhang 1. Zubereitung von Myozyme

Führen Sie die Zubereitung unter aseptischen Bedingungen durch.

Die folgenden Gegenstände werden zur Herstellung und Verabreichung von Myozyme® (Alglucosidase alfa) benötigt.

- Erforderliche Menge an Myozyme®-Durchstechfläschchen je nach Patientendosis
 - Intravenöses Infusionssystem
 - 0,2-µm-Leitungsfiler (Inline-Infusionsfilter) mit geringer Proteinbindung (separat oder bereits integriert in das Infusionssystem)
 - Steriles Wasser für Injektionszwecke zur Rekonstitution des Lyophilisats
 - 0,9%ige-Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml), zum Verdünnen
 - Spritzen zum Auflösen und Verdünnen
 - Für Rekonstitution und Verdünnung sollten möglichst keine Nadeln mit einem Durchmesser von mehr als 20 G verwendet werden.
- Hinweis:** Filternadeln sollten während der Zubereitung von Myozyme® nicht verwendet werden.
- Weitere Hilfsmittel gemäß lokalem Infusionsprotokoll



1. Legen Sie die Anzahl der Durchstechfläschchen für die Rekonstitution auf Basis des individuellen Patientengewichtes und der empfohlenen Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht fest. Runden Sie auf das nächste volle Durchstechfläschchen auf. Entnehmen Sie dem Kühlschrank die benötigte Anzahl der bei 2°C bis 8°C gelagerten Fläschchen und lassen Sie diese vor Rekonstitution auf Raumtemperatur erwärmen. Die Fläschchen sollten nach ca. 30 Minuten Raumtemperatur erreicht haben.



Dosisberechnung:

Patientengewicht (kg) x Dosis (mg/kg) = Patientendosis (in mg)

Patientendosis (in mg) ÷ 50 mg/Durchstechfläschchen = Anzahl der Durchstechfläschchen für die Rekonstitution.

Anteilige Fläschcheninhalte sollten auf das nächste volle Durchstechfläschchen aufgerundet werden.

Beispiele:

A. Infantil: Patientengewicht (16 kg) x Dosis (20 mg/kg)

= Patientendosis (320 mg)

320 mg ÷ 50 mg/Fläschchen = 6,4 Fläschchen; Somit sollten 7 Durchstechfläschchen rekonstituiert werden.

B. Adult: Patientengewicht (68 kg) x Dosis (20 mg/kg)

= Patientendosis (1.360 mg)

1.360 mg ÷ 50 mg/Fläschchen = 27,2 Fläschchen; somit sollten 28 Durchstechfläschchen rekonstituiert werden.

2. Lösen Sie den Inhalt jedes 50-mg-Durchstechfläschchen Myozyme® mit 10,3 ml Wasser für Injektionszwecke auf. Verwenden sie möglichst einen Nadeldurchmesser von nicht mehr als 20 G. Injizieren Sie das Wasser für Injektionszwecke langsam und vorsichtig tropfenweise entlang der Innenseite des Durchstechfläschchens und nicht direkt auf das Pulver. Dadurch minimieren Sie die Schaumbildung. Lösen Sie das Pulver durch vorsichtiges Rollen und Neigen des Durchstechfläschchens. Das Durchstechfläschchen nicht auf den Kopf drehen, schwenken oder schütteln. Jedes Durchstechfläschchen enthält danach eine Lösung mit 5 mg Alglucosidase alfa pro ml (5 mg/ml). Die gesamte extrahierbare Dosis pro Durchstechfläschchen beträgt 50 mg in 10 ml.
3. Inspizieren Sie umgehend die Lösung im Durchstechfläschchen auf mögliche Partikel und Verfärbung. Die aufgelöste Flüssigkeit muss klar, farblos, flüssig und frei von Fremdkörpern sein. Da es sich um eine Proteinlösung handelt, können nach Rekonstitution oder Verdünnung gelegentlich leichte Flockungen/Trübungen (in Form von dünnen weißen Strängen oder dünnen durchsichtigen Fäden; normalerweise weniger als 10 pro Durchstechfläschchen) auftreten und im Laufe der Zeit zunehmen. Diese Partikel enthalten nachweislich Alglucosidase alfa.



Durch die Verwendung eines 0,2-µm-Leitungsfilters (Inline-Infusionsfilter) mit geringer Proteinbindung werden etwaige Proteinpartikel (siehe Abbildung oben) ohne nachweisbare Auswirkungen auf Reinheit oder Konzentration entfernt. Stellen Sie jedoch lichtundurchlässige Partikel fest oder ist die Lösung verfärbt, verwenden Sie diese nicht und kontaktieren Sie den Medizinischen Informationsdienst. Die Kontaktdaten finden Sie oben unter [Hauptansprechpartner](#).

4. Myozyme® sollte umgehend nach der Rekonstitution in 9 mg/ml (0,9 %iger) Natriumchlorid-Lösung auf die für die Infusion zu verwendende Endkonzentration von 0,5 bis 4 mg/ml verdünnt werden. Das anhand des Körpergewichts des Patienten empfohlene Gesamtfusionsvolumen ist Tabelle 1 zu entnehmen. Entsorgen Sie alle Fläschchen mit nicht verwendeter rekonstituierter Lösung.

Patientendosis (in mg) ÷ 5 mg/ml = Volumen (in ml) der rekonstituierten Myozyme®-Stammlösung, das für die berechnete Myozyme®-Dosis des Patienten benötigt wird.

Beispiel:

Patientendosis = 320 mg : 320 mg ÷ 5 mg/ml = 64 ml rekonstituierte Myozyme®-Stammlösung

Tabelle 1. Berechnung des gesamten Infusionsvolumens

Patientengewicht (kg)	Gesamtinfusionsvolumen	Infusionsraten			
		Schritt 1 1 mg/kg/Std. (ml/Std.)	Schritt 2 3 mg/kg/Std. (ml/Std.)	Schritt 3 5 mg/kg/Std. (ml/Std.)	Schritt 4 7 mg/kg/Std. (ml/Std.) (bis Gesamtvolumen infundiert wurde)
1,25-10	50	3	8	13	18
10,1-20	100	5	15	25	35
20,1-30	150	8	23	38	53
30,1-35	200	10	30	50	70
35,1-50	250	13	38	63	88
50,1-60	300	15	45	75	105
60,1-100	500	25	75	125	175
100,1-120	600	30	90	150	210
120,1-140	700	35	105	175	245
140,1-160	800	40	120	200	280
160,1-180	900	45	135	225	315
180,1 -200	1000	50	150	250	350

5. Entnehmen Sie die aufgelöste Myozyme®-Stammlösung langsam mit einer Spritze mit einem Nadeldurchmesser von höchstens 20 G aus dem/den Durchstechfläschchen bis zum benötigten Gesamtvolumen. Die entnommene aufgelöste Myozyme®-Lösung sollte keinen Schaum enthalten.
6. Entnehmen Sie der 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung langsam ein Volumen, das dem zu verwendenden Volumen der zuvor rekonstituierten Myozyme®-Stammlösung entspricht.
7. Entfernen Sie die Luft aus dem Infusionsbeutel, indem Sie diese mittels einer Spritze absaugen, um die Luft/Wasser-Grenzfläche so klein wie möglich zu halten und damit die Partikelbildung zu minimieren, die auf die Empfindlichkeit von Alglucosidase alfa gegenüber Luft-Flüssigkeitsgrenzen zurückzuführen ist.
8. Geben Sie die rekonstituierte Myozyme®-Stammlösung langsam und direkt in die Natriumchloridlösung. Füllen Sie sie nicht direkt in den möglicherweise im Infusionsbeutel verbliebenen Luftraum und vermeiden Sie Schaumbildung im Infusionsbeutel.
9. Drücken oder kneten Sie den Infusionsbeutel leicht, um die Lösungen zu vermischen. Keinesfalls dürfen Sie den Infusionsbeutel schütteln.
10. Die Durchstechfläschchen sind zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Entsorgen Sie nicht verwendetes Produkt.

Anhang 2: Verabreichung von Myozyme®

Hinweis: Myozyme® (Alglucosidase alfa) darf nicht über denselben intravenösen Zugang mit anderen Arzneimitteln infundiert werden. Die verdünnte Lösung sollte zur Beseitigung sämtlicher sichtbarer Partikel bei der Verabreichung durch einen 0,2-µm-Leitungsfilter (Inline-Infusionsfilter) mit geringer Proteinbindung verabreicht werden. Durch die Verwendung eines 0,2-µm-Leitungsfilters können etwaige Proteinpartikel ohne nachweisbare Auswirkungen auf Reinheit oder Konzentration entfernt werden.

Patienten mit einer akuten Begleiterkrankung zum Zeitpunkt der Myozyme®-Infusion scheinen ein erhöhtes Risiko für infusionsbedingte Reaktionen zu haben. Der klinische Zustand des Patienten sollte vor Verabreichung von Myozyme® sorgfältig berücksichtigt werden.

1. Erklären Sie dem Patienten den Infusionsablauf.
2. Messen Sie vor der Infusion die Vitalzeichen, einschließlich Blutdruck, Puls, Atmungsfrequenz und Temperatur.
3. Legen Sie einen intravenösen Zugang. Venen der Ellenbeuge, des Handgelenks oder der Hand können für den Zugang verwendet werden. Ein zentralvenöser Zugang ist optional möglich.
4. Entnehmen Sie bei Bedarf die benötigten Blutproben und spülen Sie die Leitung mit 0,9%iger-Natriumchlorid-Lösung.
5. Um den intravenösen Zugang für die Dauer der Infusion offen zu halten, wird empfohlen, eine zusätzliche 0,9%ige-Natriumchlorid-Lösung mit einer vom Arzt festgelegten Infusionsgeschwindigkeit einzusetzen. Sofern möglich, sollte die Infusion über eine programmierbare Infusionspumpe gesteuert werden.
6. Bereiten Sie das Infusionssystem vor. Schließen Sie (sofern nicht bereits in das verwendete Infusionssystem integriert) den 0,2-Mikron-Leitungsfilter mit geringer Proteinbindung an. Befüllen Sie das Infusionssystem langsam und vorsichtig mit der Myozyme®-Infusionslösung. Achten Sie darauf, dass keine Luftbläschen in der Leitung auftreten. Zur Sicherstellung einer präzisen Kontrolle der Infusionsrate wird die Durchführung der Infusion mithilfe einer programmierbaren Infusionspumpe empfohlen.
7. Schließen Sie die Infusionsleitung der Myozyme®-Lösung an. Bei Verwendung einer Hahnbank wählen Sie den dem i.v.-Zugang des Patienten am nächsten gelegenen Anschluss.
8. Infusionen sollten schrittweise mit einer Infusionspumpe verabreicht werden.
9. Wenn die Infusion beendet ist, wird die Leitung mit 0,9%iger-Natriumchlorid-Lösung unter Beibehaltung der letzten Infusionsrate gespült, damit sichergestellt wird, dass dem Patienten die Gesamtdosis Myozyme® vollständig verabreicht wurde.
10. Entfernen Sie das Infusionsset und entsorgen Sie es zusammen mit sämtlichen nicht verwendeten Produkten oder Verbrauchsmaterial gemäß den lokalen Vorschriften.

