

VEILIGHEIDSINFORMATIEPAKKET

alglucosidase alfa

Aanbevelingen voor zorgverleners over risico's in verband met alglucosidase alfa-toediening, klinisch risicobeheer en immunologische testen

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van alglucosidase alfa te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

INHOUD

AFKORTINGEN	3
SAMENVATTING	4
BELANGRIJKSTE CONTACTEN	5
A. BESCHRIJVING VAN RISICO'S IN VERBAND MET ALGLUCOSIDASE ALFA	6
A.1. Infusiegerelateerde reacties waaronder overgevoelighedsreacties en anafylactische reacties met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen	6
A.2. Immuungemedieerde reacties.....	7
A.3. Immunogeniciteit die leidt tot verlies van respons (hoog aanhoudende IgG- antilichaamtiter en/of neutraliserende antilichamen)	8
B. KLINISCH BEHEER VAN GEÏDENTIFICEERDE RISICO'S.....	10
B.1. Infusiegerelateerde reacties (IAR), waaronder overgevoeligheid en anafylactische reacties met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen	10
B.1.1 Observatie na infusie	11
B.1.2 Karakterisering van de IAR.....	11
B.1.2.a. Immunologietesten voor matige/ernstige infusiegerelateerde reacties: IgG, IgE, complementactivatie en serumtryptasetest.....	11
B.1.2.b. Huidtesten	11
B.2. Immuungemedieerde reacties.....	12
B.3. Immunogeniciteit die leidt tot verlies van respons (high sustained IgG antilichaamtiter en/of neutraliserende antilichamen)	12
B.3.1. Immunomodulatie bij patiënten	12
B.3.2. Aanbevelingen voor IgG-opvolging voor IOPD- en LOPD-patiënten.....	13
C. IMMUNOLOGISCHE TESTEN	14
D. HET MELDEN VAN BIJWERKINGEN	16
E. EXTRA MATERIAAL.....	16

AFKORTINGEN

ADA	Anti-Drug Antibody [Antilichamen tegen het geneesmiddel]
CRIM	Cross Reactive Immunologic Material [Kruisreactief immunologisch materiaal]
GAA	Acid α -glucosidase [Zure α -glucosidase]
HSAT	High sustained antibody titers (hoog aanhoudende antilichaamtiter)
IAR	Infusion-Associated Reaction [Infusiegerelateerde reactie]
IOPD	Infantile-Onset Pompe Disease [Infantiel-verworven ziekte van Pompe]
ITI	Immuuntolerantie-inductie
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
LOPD	Late-Onset Pompe Disease [laat-verworven ziekte van Pompe]
RDSPT	Rare Disease Specialty Testing Program [Sanofi's Gespecialiseerde testprogramma voor Zeldzame Ziekten]
rhGAA	recombinant human Acid Alfa-Glucosidase [Recombinant humaan zure alfa-glucosidase]
SIP	Safety Information Packet [Veiligheidsinformatiepakket]
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

SAMENVATTING

Doel van het veiligheidsinformatiepakket

Het alglucosidase alfa veiligheidsinformatiepakket (*Safety Information Packet*, SIP) is aanvullend educatief materiaal dat wordt verstrekt aan artsen die betrokken zijn bij de opvolging van patiënten met de ziekte van Pompe die met alglucosidase alfa worden behandeld. Behandelende artsen kunnen dit materiaal indien nodig beschikbaar stellen aan andere zorgverleners (*health care professionals*, HCP's) die betrokken zijn bij het beheer van de ziekte (apothekers, niet-gespecialiseerde artsen, allergologen, verpleegkundigen). Het belangrijkste doel van het SIP is om:

- Voorlichting te geven over de bekende risico's geassocieerd met de behandeling met alglucosidase alfa om indien mogelijk het risico te minimaliseren (sectie A).
- Zorgverleners te begeleiden bij het klinisch beheer van deze risico's (sectie B).
- Zorgverleners te begeleiden bij het uitvoeren van immunologische testen die zullen helpen bij het verder karakteriseren van het mogelijke mechanisme van infusiegerelateerde reacties (IAR's) en overgevoeligheidsreacties (sectie C).

Het SIP biedt ook informatie over Sanofi's gratis Gespecialiseerde testprogramma voor Zeldzame Ziekten (RDSTP), voor immunologische testen. Neem contact op met uw lokale Sanofi-contactpersoon of Sanofi EU Medical Services voor informatie over hoe u toegang krijgt tot de RDSTP van Sanofi of andere testgerelateerde vragen voor alglucosidase alfa. Zie de BELANGRIJKSTE CONTACTEN hieronder.

De processen zoals beschreven in dit document dienen als algemene aanbevelingen, maar zijn onderhevig aan de lokale medische praktijk en nationale regels en voorschriften.

BELANGRIJKSTE CONTACTEN

Voor het melden van bijwerking(en) en/of zwangerschap die optreden tijdens het gebruik van alglucosidase alfa. Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl

Voor informatie over hoe u toegang krijgt tot de testdiensten van Sanofi bij zeldzame ziekten of andere testgerelateerde vragen over alglucosidase alfa:

Neem contact op met de afdeling Medical Services, Sanofi:

E-mailadres: EUMedicalServices@sanofi.com

- **Voor medische informatie over de ziekte van Pompe of alglucosidase alfa:**

Neem contact op met uw lokale afdeling Medische informatie, details zijn te vinden op: www.sanofimedicalinformation.com

A. BESCHRIJVING VAN RISICO'S IN VERBAND MET ALGLUCOSIDASE ALFA

Geïdentificeerde veiligheidsrisico's van de behandeling met alglucosidase alfa zijn onder meer:

1. Infusiegerelateerde reacties (IAR's), waaronder overgevoeligheid en anafylactische reacties, met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen
2. Immuungemedieerde reacties
3. Immunogeniciteit die leidt tot verlies van respons (hoog aanhoudende IgG-antilichaamtiters en/of neutraliserende antilichamen)

Raadpleeg de rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1 van de SmPC van alglucosidase alfa.

A.1. Infusiegerelateerde reacties waaronder overgevoeligheidsreacties en anafylactische reacties met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen

Een IAR wordt gedefinieerd als elke bijwerking die optreedt tijdens de infusie of tijdens de uren na de infusie en die beoordeeld wordt als mogelijk causaal gerelateerd aan de toediening van het product (alglucosidase alfa). Gerelateerde voorvallen die optreden na de periode na infusie kunnen worden beschouwd als IAR's naar goeddunken van de melder.

Hoewel de meerderheid van de reacties in klinische onderzoeken en bij commercieel gebruik als licht tot matig werden beoordeeld, ontwikkelden sommige patiënten anafylactische shock en/of hartstilstand tijdens de alglucosidase alfa-infusie waarvoor levensondersteunende maatregelen nodig waren. Reacties traden over het algemeen kort na de start van de infusie op. Controleer de volledige beschrijving van bijwerkingen in de SmPC. **De ernst is ter beoordeling van de behandelend arts.**

Tabel 1. Patiënten met een verhoogd risico op complicaties in verband met IAR's*

- Patiënten met een acute ziekte (bijv. longontsteking, sepsis, koorts) op het moment van de alglucosidase alfa-infusie.
- Patiënten met gevorderde ziekte van Pompe (kan een aangetaste hart- en ademhalingsfunctie hebben, waardoor ze vatbaar zijn voor een hoger risico op ernstige complicaties door infusiegerelateerde reacties). Daarom moeten deze patiënten tijdens de toediening van alglucosidase alfa nauwlettender worden gecontroleerd.
- Patiënten die IgE-antilichamen tegen alglucosidase alfa ontwikkelen (met een hoger risico op het optreden van anafylaxie en ernstige overgevoelighedsreacties).
- Patiënten die alglucosidase alfa toegediend krijgen met hogere infusiesnelheden.
- Patiënten die hoge en aanhoudende IgG-antilichaamtiter ontwikkelen, met name IOPD-patiënten.
- Patiënten die IAR's hebben ervaren (en in het bijzonder anafylactische reacties) moeten met voorzichtigheid worden behandeld bij het opnieuw toedienen van alglucosidase alfa.
- Patiënten die de behandeling met alglucosidase alfa tijdelijk hebben onderbroken (bijv. tijdens de zwangerschap).

*Houd er rekening mee dat IAR's alle patiënten kunnen treffen.

A.2. Immuungemedieerde reacties

Het potentiële mechanisme voor immuungemedieerde reacties bestaat uit de afzetting van circulerende immuuncomplexen van gemiddelde grootte in weefsels en vasculair endotheel, wat leidt tot ontsteking en resulteert in een heterogene reeks klinische tekenen en symptomen zoals glomerulonefritis, hematurie, proteïnurie, papulaire huiduitslag, purpura-achtige erupties, artritis, serositis en vasculitis.

- Reacties zijn zelfbeperkend en ontwikkelen zich meestal binnen 7 tot 10 dagen na de antigeeninfusie, te beginnen met enkele constitutionele griepachtige symptomen: koorts, myalgie, artralgie en huiduitslag. Klinisch herstel treedt gewoonlijk na 7 tot 28 dagen op.
- Ernstige cutane reacties, waaronder ulceratieve en necrotiserende huidlaesies, mogelijk immuungemedieerd, zijn gemeld met alglucosidase alfa. Een huidbiopsie bij één patiënt toonde een afzetting van anti-rhGAA-antilichamen in de laesie aan.

- Er werden systemische immuungemedieerde reacties, waaronder mogelijke type III immuuncomplexgemedieerde reacties, waargenomen bij alglucosidase alfa. Deze reacties deden zich enkele weken tot 3 jaar na de start van de alglucosidase alfa-infusies voor.
- Nefrotisch syndroom werd waargenomen bij enkele patiënten die met alglucosidase alfa werden behandeld en die hoge IgG-antilichaamtiteren hadden (≥ 102.400). Bij deze patiënten vertoonde een nierbiopsie afzetting van immuuncomplexen. Na onderbreking van de behandeling verbeterde de toestand van de patiënt.

A.3. Immunogeniciteit die leidt tot verlies van respons (hoog aanhoudende IgG-antilichaamtiteren en/of neutraliserende antilichamen)

Het effect van de vorming van IgG-antilichamen op de werkzaamheid van alglucosidase alfa is beoordeeld in klinische onderzoeken en gedurende jaren van ervaring na het in de handel brengen. In klinische onderzoeken ontwikkelde de meerderheid van de patiënten IgG-antilichamen tegen alglucosidase alfa en seroconversie trad meestal op binnen 3 maanden na de behandeling.

De klinische impact van IgG-antilichamen op de werkzaamheid van alglucosidase alfa is multifactorieel, maar de ontwikkeling van hoge en aanhoudende IgG-titers (HSAT) is een factor die bijdraagt.

1. Met betrekking tot IOPD werd een tendens waargenomen voor patiënten die werden behandeld met een hogere dosis (40 mg/kg) om hogere titers van IgG-antilichamen te ontwikkelen. HSAT is gedefinieerd als titers ≥ 51.200 op 2 of meer tijdstippen na 6 maanden behandeling met alglucosidase alfa die ten minste 12 weken uit elkaar lagen. Er is aangetoond dat de ontwikkeling van HSAT bij met alglucosidase alfa behandelde patiënten een slechte uitkomst heeft. Het risico op het ontwikkelen van HSAT is hoger bij CRIM-negatieve versus CRIM-positieve patiënten. Dergelijke langdurige HSAT kan leiden tot suboptimale dosering van het geneesmiddel bij patiënten vanwege de vorming van immuuncomplexen. HSAT trad ook op bij een beperkt aantal CRIM-positieve patiënten.
2. Met betrekking tot LOPD-patiënten vertoonde de meerderheid in de loop van de tijd stabiliserende of afnemende antilichaamtiteren. Aangezien LOPD-patiënten CRIM-positief zijn, lopen ze over het algemeen geen risico op het ontwikkelen van HSAT en zeer weinig maken hoge ADA-titers die na verloop van tijd afnemen. De impact van IgG-antilichamen is dus beperkter voor LOPD-patiënten.
3. Een klein aantal van de IgG-positieve patiënten behandeld met alglucosidase alfa in klinische onderzoeken en/of de post-marketingsetting werden positief getest op remming van enzymactiviteit en/of opname bij *in vitro* testen. De klinische relevantie van *in vitro* remming is onduidelijk. Patiënten met een

positieve opname-remming hadden over het algemeen hogere IgG-antilichaamtiteren dan patiënten die negatief bleven voor opname-remming in onderzoeken met de infantiel-verworven vorm en de laat-verworven vorm. Bij sommige IOPD-patiënten die met alglucosidase alfa werden behandeld, hebben zich neutraliserende antilichamen ontwikkeld, met name antilichamen die de cellulaire opname van het geneesmiddel remmen, en deze werden over het algemeen geassocieerd met hoge ADA-titers. CRIM-negatieve IOPD-patiënten lopen risico op het ontwikkelen van HSAT en neutraliserende antilichamen met gedocumenteerd verlies van klinische respons.

B. KLINISCH BEHEER VAN GEÏDENTIFICEERDE RISICO'S

De afname van een serummonster bij baseline voorafgaand aan de eerste infusie wordt sterk aangeraden.

B.1. Infusiegerelateerde reacties (IAR), waaronder overgevoeligheid en anafylactische reacties met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen

- Voorafgaand aan de toediening van alglucosidase alfa dient de klinische toestand van de patiënt zorgvuldig beoordeeld te worden.
- Voorbehandeling met antihistaminica voorafgaand aan de infusies wordt aanbevolen om de frequentie en/of ernst van IAR's te verminderen.
- Sommige patiënten kregen voorbehandeling met antihistaminica, antipyretica en/of steroïden als gevolg van IAR's.
- IAR's kunnen optreden bij patiënten na voorbehandeling met antipyretica, antihistaminica of steroïden.
- Als een IAR optreedt, ongeacht voorbehandeling, kan het verlagen van de infusiesnelheid, het tijdelijk stoppen van de infusie en/of toediening van antihistaminica en/of antipyretica de symptomen verlichten.
- Om complicaties te voorkomen, moet onmiddellijke stopzetting van de toediening van alglucosidase alfa worden overwogen wanneer **ernstige infusiereacties optreden**, en moet een passende medische behandeling worden gestart. Vanwege de mogelijkheid van ernstige overgevoeligheidsreacties **moeten geschikte medische ondersteuningsmaatregelen, waaronder cardiopulmonale reanimatieapparatuur, direct beschikbaar zijn wanneer alglucosidase alfa wordt toegediend.**
- Patiënten die IAR's hebben ervaren (en in het bijzonder anafylactische reacties) moeten met voorzichtigheid worden behandeld bij het opnieuw toedienen van alglucosidase alfa.
- Patiënten met matige tot ernstige en terugkerende IAR's moeten worden beoordeeld op specifieke IgE ADA-antilichamen, en huidtesten worden aanbevolen voor patiënten die significante overgevoeligheidsreacties hebben ervaren.
- Bij patiënten die risico lopen op een allergische reactie moet rekening worden gehouden met door bijwerkingen gestuurde immunologische testen, waaronder IgG en IgE ADA's.
- Patiënten die overgevoeligheidsreacties ervaren, kunnen ook worden gescreend op andere mediators van anafylaxie.
- Sommige IgE-positieve patiënten werden met succes opnieuw behandeld met alglucosidase alfa met behulp van een lagere infusiesnelheid bij lagere initiële doses (of desensibilisatieprocedures) en bleven alglucosidase alfa ontvangen onder nauwlettend klinisch toezicht.

Raadpleeg Tabel 1 voor een volledige lijst van patiënten met een verhoogd risico, maar houd er rekening mee dat IAR's alle patiënten kunnen treffen.

B.1.1 Observatie na infusie

Voor veiligheidsdoeleinden wordt aanbevolen om de patiënten zowel tijdens als na voltooiing van elke intraveneuze alglucosidase alfa-infusie te observeren, door geschikt medisch personeel dat bekend is met de ziekte van Pompe en mogelijke reacties op alglucosidase alfa. In klinische onderzoeken werden patiënten aan het einde van de alglucosidase alfa-infusie gedurende 2 uur gevolgd. De juiste duur van de controle na de infusie moet door de behandelend arts worden bepaald op basis van de klinische status en infusiegeschiedenis van de individuele patiënt.

B.1.2 Karakterisering van de IAR

B.1.2.a. Immunologietesten voor matige/ernstige infusiegerelateerde reacties: IgG, IgE, complementactivatie en serumtryptasetest

Om het mogelijke mechanisme van IAR's van patiënten die matige tot ernstige of terugkerende IAR's ervaren die wijzen op overgevoeligheidsreacties verder te karakteriseren, neemt u monsters af voor testen op:

- IgG-antilichamen
- IgE-antilichamen
- Complementactivatie
- Tryptase

Raadpleeg sectie C voor diensten die door Sanofi worden geleverd.

B.1.2.b. Huidtesten

Huidtesten kunnen worden uitgevoerd naar goeddunken van de behandelend arts bij patiënten die een IAR ervaren die aan de volgende criteria voldoet:

- IAR wijst op een IgE-gemedieerde reactie, met aanhoudende symptomen zoals bronchospasme, hypotensie en/of urticaria waarvoor interventie nodig is OF andere tekenen of symptomen die de behandelend arts relevant acht.
- Huidtesten kunnen een andere voorspeller zijn van IgE-gemedieerde reacties en kunnen worden voorgesteld ter bevestiging van de IgE-resultaten.

Als de beslissing om huidtesten uit te voeren wordt genomen, volg dan de lokale richtlijnen/richtlijnen van uw instelling.

B.2. Immuungemedieerde reacties.

- **Als immuungemedieerde reacties optreden, moet stopzetting van de toediening van alglucosidase alfa worden overwogen en moet een passende medische behandeling worden gestart.**
- Patiënten moeten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van systemische immuungemedieerde reacties waarbij de huid en andere organen betrokken zijn tijdens de toediening van alglucosidase alfa.
- Het wordt aanbevolen om periodiek urineonderzoek uit te voeren bij patiënten met hoge IgG-antilichaamtiter om te controleren op proteïnurie.

De risico's en voordelen van het opnieuw toedienen van alglucosidase alfa na een immuungemedieerde reactie moeten worden overwogen. Sommige patiënten werden met succes opnieuw behandeld en bleven onder nauwlettend klinisch toezicht alglucosidase alfa ontvangen.

B.3. Immunogeniciteit die leidt tot verlies van respons (high sustained IgG antilichaamtiter en/of neutraliserende antilichamen)

B.3.1. Immunomodulatie bij patiënten

Profylactische behandeling voor inductie van immuuntolerantie moet sterk worden overwogen bij IOPD-patiënten, met name bij patiënten die CRIM-negatief zijn. De beoordeling van de CRIM-status mag de start van de behandeling niet vertragen.

Voor LOPD-patiënten met HSAT en met verminderde respons op alglucosidase alfa kan behandeling voor de inductie van tolerantie worden overwogen.

Immuuntolerantie-inductie (ITI)-regimes moeten mogelijk worden afgestemd op de behoeften van individuele patiënten. Er is geen consensus over gepersonaliseerde ITI-regimes. Gepubliceerde literatuur beschrijft verschillende behandelingsregimes met rituximab, methotrexaat en intraveneuze immunoglobulinen, en bij patiënten met stabiele ADA's de toevoeging van bortezomib. Lees de meest recente gepubliceerde literatuur over deze kwestie.

Patiënten met de ziekte van Pompe lopen risico op luchtweginfecties vanwege de progressieve effecten van de ziekte op de ademhalingsspieren. **Patiënten met de ziekte van Pompe die worden behandeld met immunosuppressiva, lopen mogelijk een verder verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige infecties en waakzaamheid wordt aanbevolen.** Bij sommige van deze patiënten zijn fatale en levensbedreigende luchtweginfecties waargenomen.

B.3.2. Aanbevelingen voor IgG-opvolging voor IOPD- en LOPD-patiënten

Aanbeveling voor frequentie-IgG-opvolging

IgG-antilichaamtiteren moeten periodiek worden gecontroleerd op basis van klinisch fenotype:

1. Verzamelen van serummonster bij de baseline voorafgaand aan de eerste infusie.
2. Voor IOPD-patiënten wordt tijdens het eerste jaar van de behandeling (voorbeeld: elke 3 maanden) regelmatige monitoring voorgesteld. Daaropvolgende monitoring is afhankelijk van klinische resultaten en antilichaamtitersniveau.
3. Voor LOPD-patiënten moet binnen 6 maanden na het begin van de behandeling de ontwikkeling van antilichamen worden beoordeeld. Daaropvolgende monitoring vindt plaats indien dit klinisch gerechtvaardigd is op basis van werkzaamheidsoverwegingen.
4. Voor beide fenotypen: Het testen van IgG-antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA) moet worden overwogen als patiënten niet reageren op de behandeling; behandelde patiënten kunnen worden getest op remmende antilichamen als ze een afname van het klinisch voordeel ervaren ondanks voortgezette behandeling met alglucosidase alfa.

C. IMMUNOLOGISCHE TESTEN

- Als onderdeel van het algemene veiligheidstoezicht na goedkeuring heeft Sanofi een IgG-immunosurveillanceprogramma gestart voor alglucosidase alfa om de mate van antilichaamvorming tegen alglucosidase alfa te bepalen om de eventuele klinische impact te begrijpen. Er zijn momenteel geen tests op de markt voor antilichamen tegen alglucosidase alfa; **Sanofi biedt echter een gratis testdienst aan.** Neem contact op met Sanofi-Medical Services via e-mail op EUMedicalServices@sanofi.com voor informatie over hoe u toegang krijgt tot de RDSTP van Sanofi.
- Sanofi biedt ook diensten om IAR's verder te karakteriseren.

Tabel 2 beschrijft de diensten die worden verleend voor IgG-immunosurveillance en voor de karakterisering van IAR's en afbeelding 1 beschrijft de procedure.

Tabel 2: Beschrijving van diensten die door Sanofi worden geleverd

Test ^a	Indicatie voor testen	Monstertype	Frequentie	Aanbevolen afhaaltijd ^{b,c}
IgG ^d	Routinematige monitoring	Serum-Bevroren volbloed (ontvangen binnen 24 uur na afname)	Routinematige monitoring	Pre-infusie of ten minste ≥3 dagen na infusie
IgG/neutraliserend antilichaam	Verminderde respons op de behandeling of gebrek aan effect		Ad hoc (indien nodig)	
IgG/IgE-antilichaam	Matige/ernstige of terugkerende IAR's die wijzen op overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties			
Serumtryptase		Serum-Bevroren	1-3 uur na de infusiereactie	
Complement-activering		EDTA Plasma bevroren		

a. Sanofi's programma voor gespecialiseerde testen op zeldzame ziekten, via een externe dienstverlener, biedt een gratis dienst aan voor het verzamelen, verpakken en verzenden van bloedmonsters naar het centraal laboratorium van de dienstverlener. Deze dienst is van toepassing op testen die worden uitgevoerd als onderdeel van een IAR-onderzoek (inclusief IgG-antilichamen, IgE-antilichamen, IgG-neutraliserend antilichaam, complementactivatie en serumtryptase) of verminderde respons (IgG/neutraliserende antilichamen) en op alle klinische monsters voor routinematige IgG-monitoring. **b.** Noteer de tijd en datum waarop het monster werd afgenomen. **c.** De gegeven ophaaltijden zijn de aanbevelingen van de externe dienstverlener en zijn alleen informatief. Raadpleeg de lokale richtlijnen/richtlijnen van uw instelling. **d.** Als de resultaten hoge IgG-antilichaamtiteren aantonen, wordt periodieke urineanalyse aanbevolen.

Afbeelding 1. Procedure voor testen

INSTRUCTIES IN 5 STAPPEN VOOR ARTSEN DIE GESPECIALISEERDE DIAGNOSTISCHE TESTDIENSTEN AANVRAGEN

Sanofi coördineert en ondersteunt dit gespecialiseerde testprogramma voor zeldzame ziekten en is anderszins niet betrokken bij de diagnostische tests.



Neem contact op met Sanofi EU Medical Services voor het afhalen, verpakken en verzenden van bloedmonsters. De contactgegevens worden verstrekt in **BELANGRIJKSTE CONTACTEN**.

D. HET MELDEN VAN BIJWERKINGEN

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

E. EXTRA MATERIAAL

U kunt extra materiaal opvragen bij het secretariaat van de medische afdeling van Rare Disease van Sanofi, te bereiken via 020 – 245 4000 of via MedInfo.NL@sanofi.com.

Het materiaal is online beschikbaar op <https://www.sanofi.com/nl/nederland/myozyme>.

Aanvullende informatie betreffende alglucosidase alfa is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Myozyme® (alglucosidase alfa)

Thuisinfusietherapie

Handleiding voor patiënten en verzorgers met de ziekte van Pompe die thuisinfusie met alglucosidase alfa krijgen

Let op bij gebruik van alglucosidase alfa.

Alglucosidase alfa is de werkzame stof in het medicijn. Uw medicijn kan een merknaam hebben die anders is dan de werkzame stof. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat.

De handleiding voor patiënten/verzorgers bevat de volgende elementen:

- *Informatie over het risico op infusietoedieningsreacties, met name overgevoeligheid en anafylactische reacties, inclusief hun tekenen en symptomen en de aanbevolen acties wanneer symptomen optreden.*
- *Een bijlage bij het dagboek voor patiënten/verzorgers om infusies op te volgen.*

Over dit document

Lees al deze informatie zorgvuldig door.

Bewaar deze informatie op een gemakkelijk toegankelijke plaats; het kan zijn dat u deze opnieuw moet lezen.

- Als u nog vragen heeft, stel deze dan aan uw behandelend arts en de zorgverlener die de infusie toedient.
- Dit geneesmiddel is voorgeschreven aan u of aan iemand die van u afhankelijk is. Geef het niet door aan anderen, zelfs niet als hun symptomen hetzelfde zijn als die van de patiënt, omdat het schadelijk kan zijn voor hen.
- Als u bijwerkingen ervaart, moeten u en/of uw verzorger uw behandelend arts of de zorgverlener die de infusie toedient op de hoogte brengen.

Inhoud

1. **Behandeling van de ziekte van Pompe**
2. **Thuisinfusie**
3. **Beheer van bijwerkingen**
4. **Meer informatie**
5. **Het gebruik van “Het infusiedagboek”**

AFKORTINGEN

GAA: *Acid Alpha-Glucosidase* (zure alfa-glucosidase)

De in dit document gepresenteerde processen dienen als algemene richtlijnen, maar zijn onderworpen aan de lokale medische praktijk en nationale wet- en regelgeving.

1. Behandeling van de ziekte van Pompe

Samen met uw behandelend arts heeft u besloten om te beginnen met thuisinfusietherapie met alglucosidase alfa. Het doel van dit document is om u richtlijnen te geven voor het thuis toedienen van alglucosidase alfa. De in dit document gepresenteerde processen dienen als algemene richtlijnen maar zijn onderworpen aan de lokale medische praktijk en nationale wet- en regelgeving. Uw behandelend arts zal u de details geven die van toepassing zijn op uw situatie.

Alglucosidase alfa is een kunstmatig geproduceerd enzym, dat bedoeld is om het natuurlijke enzym GAA te vervangen dat ontbreekt of niet actief genoeg is bij patiënten met de ziekte van Pompe. Alglucosidase alfa wordt gebruikt voor de langdurige behandeling van patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe.

Raadpleeg de bijsluiter van alglucosidase alfa voor meer informatie.

2. Thuisinfusie

De beslissing om thuisbehandeling te krijgen moet worden genomen door uw behandelend arts en u/de verzorger, na eerst infusies te hebben gekregen in het ziekenhuis om er zeker van te zijn dat er geen problemen zijn met de infusie.

Met thuisinfusie van alglucosidase alfa kunt u/kan de patiënt worden behandeld binnen de leefomgeving, wat het comfort en de flexibiliteit van de timing van infusies verhoogt. Het voorkomt ook dat de patiënt om de week naar het ziekenhuis moet reizen, het helpt bij het kunnen volgen van een normaal schoolprogramma en/of het gemakkelijker plannen van sociale en professionele activiteiten. Thuisinfusie maakt het ook gemakkelijker om de behandeling rond gezin en vrienden te regelen.

Thuisinfusie is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts.

Uw arts heeft u deze handleiding voor patiënten/verzorgers gegeven omdat hij/zij van mening is dat bij u of bij de patiënt onder uw zorg alglucosidase alfa thuis toegediend kan worden, en dat u ook de

voorkeur geeft aan deze mogelijkheid. **Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts om te zorgen voor een veilige toediening aan de patiënt.** Dit moet worden gecontroleerd en gedocumenteerd door de behandelend arts. De patiënt en zijn gezin moeten toestemming geven voor de overgang naar thuisinfusie en de thuissituatie moet geschikt zijn om de infusies uit te voeren.

Een goed getrainde infusie-zorgverlener zal de infusie bij u thuis uitvoeren.

3. Beheer van bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan alglucosidase alfa bijwerkingen veroorzaken, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen werden voornamelijk waargenomen terwijl patiënten het geneesmiddel kregen of kort daarna (“infusiegerelateerde bijwerkingen”).

Sommige van deze infusiegerelateerde bijwerkingen waren ernstig of levensbedreigend. Bij sommige patiënten zijn levensbedreigende reacties gemeld, waaronder zeer ernstige gegeneraliseerde allergische reacties en anafylactische shock. Symptomen van dergelijke reacties zijn onder meer lage bloeddruk, zeer snelle hartslag, moeilijk ademen, braken, zwelling van gezicht, lip of tong, galbulten of huiduitslag.

Sommige patiënten hebben infusiegerelateerde bijwerkingen ervaren in de vorm van griepachtige symptomen, die een paar dagen duurden na voltooiing van de infusie. Wees u ervan bewust dat sommige patiënten pas enkele uren na het einde van de infusie bijwerkingen hebben ervaren.

Als u een reactie zoals deze ervaart, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Uw arts zal beslissen hoe u de behandeling voortzet, of dat u voorafgaand aan de behandeling medicatie moet krijgen om sommige van deze bijwerkingen te voorkomen (bijvoorbeeld antihistaminica, corticosteroiden en/of koortswerende middelen). In sommige gevallen kan uw arts besluiten de behandeling in het ziekenhuis voort te zetten totdat uw veiligheid verzekerd is, of zelfs de infusies in het ziekenhuis definitief stopzetten.

Het is mogelijk dat uw behandelend arts heeft besloten om u andere geneesmiddelen te geven om lichte en matige reacties te voorkomen.

Als u een ernstige bijwerking heeft tijdens de infusie, zal uw infusie-zorgverlener de infusie volledig stopzetten en de richtlijnen volgen die door uw behandelend arts zijn vastgesteld.

In geval van een milde of matige bijwerking zal uw infusie-zorgverlener de infusie tijdelijk stopzetten en opnieuw beginnen met een lagere infusiesnelheid, afhankelijk van het al dan niet aanhouden van de symptomen. Uw infusie-zorgverlener kan overwegen om u aanvullende geneesmiddelen te geven. Als de symptomen niet verdwijnen, kan uw infusie-zorgverlener besluiten om de infusie voor die dag volledig te stoppen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen) zijn onder andere galbulten, huiduitslag, verhoogde hartslag, (gezichts) blozen, koorts of verhoogde lichaamstemperatuur, hoesten, verhoogde ademhalingsfrequentie, braken en een laag zuurstofgehalte in het bloed.

Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen van alglucosidase alfa.

In het geval dat u zich niet goed voelt door de medicatie tijdens de thuisinfusie, zal de medicatietoediening onmiddellijk gestopt worden door de infusie-zorgverlener. Er kan onmiddellijk contact worden opgenomen met de behandelend arts, zijn/haar medisch afgevaardigde en/of het landspecifieke nationale noodnummer, afhankelijk van de ernst van de bijwerking. Daaropvolgende infusies moeten mogelijk plaatsvinden in een klinische setting (bijvoorbeeld in het ziekenhuis).

De behandelend arts en/of het landspecifieke nationale noodnummer moeten ook worden gebeld als er kort na voltooiing van de infusie een infusiegerelateerde bijwerking optreedt. Elke infusiegerelateerde bijwerking moet worden genoteerd in het "Patiëntendagboek", dat aan het einde van deze handleiding is opgenomen.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb
Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

4. Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op <https://www.sanofi.com/nl/nederland/myozyme>.
Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl. Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker. Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

5. Het gebruik van “Het infusiedagboek”

Als **bijlage** bij deze patiëntengids is **“Het infusiedagboek”** opgenomen.

In het infusiedagboek kunt u al uw infusies en eventuele bijwerkingen noteren, tijdens of na de infusie.

Als u een reactie ervaart, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Bijlage:

Het infusiedagboek

Het infusiedagboek

Infusiedagboek voor het noteren van de infusies met alglucosidase alfa

Algemene gegevens in te vullen door de behandelend arts.

Noodnummer:

Patiënt:	Naam:
	Adres:
	Telefoonnummer:
	Postcode/plaats:
	Telefoonnummer:
Patiëntverzorger:	Naam:
	Adres:
	Telefoonnummer:
	Postcode/plaats:
	Telefoonnummer:
Zorgverlener die alglucosidase alfa toedient	Naam:
	Instelling:
	Telefoonnummer:
	Postcode/plaats:
	Telefoonnummer:
Behandelend arts (de zorgverlener die alglucosidase alfa voorschrijft)	Naam:
	Instelling:
	Telefoonnummer:
	Postcode/plaats:
	Telefoonnummer:
	Noodnummer:

Het infusiedagboek

Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	

Het infusiedagboek

Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	

Het infusiedagboek

Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	

Het infusiedagboek

Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	

Het infusiedagboek

Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	

Het infusiedagboek

Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	

Het infusiedagboek

Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	

Het infusiedagboek

Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	
Datum van infusie:	
Naam van de zorgverlener die de infusies toedient	
Heeft u reacties op de infusie?	
Tijdens de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Na de infusie?	☐ Ja ☐ Nee
Opmerkingen:	

HANDLEIDING VOOR ZORGVERLENERS VOOR HET THUIS INSTELLEN VAN ALGLUCOSIDASE ALFA-INFUSIES

**Gedistribueerd als onderdeel van de vergunning voor het in de handel brengen van
alglucosidase alfa.**

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van alglucosidase alfa te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Inhoudsopgave

1	INDICATIE	3
2	DOEL VAN DIT DOCUMENT	4
3	INFORMATIE VOOR ZORGVERLENERS DIE ALGLUCOSIDASE ALFA VOORSCHRIJVEN	5
3.1	ALGEMENE OVERWEGINGEN	5
3.2	CRITERIA OM TE BEPALEN OF DE PATIENT IN AANMERKING KOMT VOOR THUISINFUSIE	5
4	INFORMATIE VOOR ZORGVERLENERS DIE ALGLUCOSIDASE ALFA VOORSCHRIJVEN EN VOOR ZORGVERLENERS DIE ALGLUCOSIDASE ALFA TOEDIENEN	7
4.1	VEREISTEN EN ORGANISATIE VAN THUISINFUSIE.....	7
4.2	BEHANDELING, VOORBEHANDELING EN SPOEDBEHANDELING	9
5	INFORMATIE VOOR INFUSIE ZORGVERLENERS DIE ALGLUCOSIDASE ALFA TOEDIENEN	11
5.1	TOEDIENING VAN ALGLUCOSIDASE ALFA.....	11
5.1.1	Benodigheden	11
5.1.2	Vorbereiding.....	12
5.1.3	Reconstitutie.....	13
5.1.4	Verdunning	14
5.1.5	Toediening.....	15
5.2	HERKENNING EN BEHANDELING VAN BIJWERKINGEN	16
5.2.1	Herkenning van bijwerkingen	16
5.2.2	Klinisch beheer van bijwerkingen.....	17
5.3	MELDEN VAN BIJWERKINGEN	18
6	AANVULLENDE INFORMATIE.....	19

1 INDICATIE

Alglucosidase alfa is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangingstherapie (ERT = Enzyme Replacement Therapy) bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe (zure α -glucosidase-deficiëntie).

Alglucosidase alfa is geïndiceerd voor volwassen en pediatrische patiënten van alle leeftijden.

2 DOEL VAN DIT DOCUMENT

Dit document wil richtlijnen bieden aan gezondheidszorgverleners voor het beheer van patiënten die thuis alglucosidase alfa toegediend krijgen, met als doel beperking van de belangrijke risico's: "medicatiefouten bij thuisinfusie" en "infusiegerelateerde reacties waaronder overgevoeligheid en anafylactische reacties met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen".

Deze handleiding zal helpen bij het minimaliseren van deze risico's door in te gaan op:

- Criteria om te bepalen of de patient in aanmerking komt voor thuisinfusie
- Welke vereisten er zijn voor de organisatie van thuisinfusie
- De behandeling, spoedbehandeling en noodbehandeling
- Herkenning en behandeling van bijwerkingen

Er is extra materiaal voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt.

Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven.

3 INFORMATIE VOOR ZORGVERLENERS DIE ALGLUCOSIDASE ALFA VOORSCHRIJVEN

3.1 ALGEMENE OVERWEGINGEN

De beslissing om de infusie met alglucosidase alfa over te brengen naar de thuisomgeving van de patiënt wordt genomen door de voorschrijvende zorgverlener en moet rekening houden met de voorkeuren van de patiënt en/of verzorger en de medische status.

De thuisinfusie vindt plaats onder verantwoordelijkheid van de voorschrijvende zorgverlener.

Het is de verantwoordelijkheid van de voorschrijvende zorgverlener om te zorgen voor een veilige toediening om het risico op medicatiefouten in de thuisinfusiesetting te vermijden en het risico op infusiegerelateerde reacties (IAR's) te beperken, met name overgevoeligheidsreacties. Dit moet worden gecontroleerd en gedocumenteerd door de voorschrijvende zorgverlener.

De processen die worden beschreven in dit document dienen als algemene adviezen, maar ze zijn onderhevig aan de lokale medische praktijk en de nationale wet- en regelgeving.

3.2 CRITERIA OM TE BEPALEN OF DE PATIENT IN AANMERKING KOMT VOOR THUISINFUSIE

Voordat er regelingen worden getroffen voor het thuis instellen van een infusie met alglucosidase alfa, bepaalt de voorschrijvende zorgverlener of de patiënt en de beschikbare middelen voldoen aan de onderstaande geschiktheidscriteria:

- De patiënt verdraagt de infusie goed in een ziekenhuis of poliklinische setting en heeft sinds enkele maanden geen voorgeschiedenis van matige tot ernstige IAR's.
- De beslissing wordt genomen na een volledige medische beoordeling en de toestand van de patiënt wordt als stabiel beschouwd om thuisinfusies te ontvangen. De onderliggende comorbiditeiten en het vermogen van een patiënt

om zich te houden aan de vereisten voor thuisinfusie moeten in overweging worden genomen bij het beoordelen van de geschiktheid van de patiënt voor thuisinfusie. De patiënt mag niet worden beïnvloed door een gevorderde ziekte-toestand waardoor hij of zij een hoger risico loopt op complicaties waarvoor geavanceerde medische reanimatiemaatregelen nodig zijn die alleen beschikbaar zijn in een ziekenhuisomgeving. De patiënt moet redelijk ongecompliceerde veneuze toegang hebben of kan een centraal veneus toegangshulpmiddel geplaatst hebben gekregen dat adequate infusie mogelijk maakt.

- De infrastructuur, middelen en procedures voor thuisinfusie, inclusief training, moeten worden vastgesteld door de voorschrijvende zorgverlener en beschikbaar zijn voor de infusie zorgverlener. De thuisomgeving moet bevorderlijk zijn voor thuisinfusietherapie, waaronder een schone omgeving met elektriciteit, water, telefoontoegang, koeling en fysieke ruimte ter ondersteuning van de opslag van alglucosidase alfa en andere infusiebehoeften.
- Thuisinfusie moet worden uitgevoerd door een infusie-zorgverlener die te allen tijde beschikbaar moet zijn tijdens de thuisinfusie en gedurende een bepaalde tijd na de infusie, zoals bepaald door de voorschrijvende zorgverlener, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt voordat de thuisinfusie wordt gestart.
- Als de patiënt bijwerkingen ervaart tijdens de thuisinfusie, moeten daaropvolgende infusies mogelijk plaatsvinden in een ziekenhuis of in een geschikte omgeving van poliklinische zorg totdat er geen dergelijke bijwerking optreedt en de voorschrijvende zorgverlener bepaalt dat het aanvaardbaar is om terug te keren naar thuisinfusies.

4 INFORMATIE VOOR ZORGVERLENERS DIE ALGLUCOSIDASE ALFA VOORSCHRIJVEN EN VOOR ZORGVERLENERS DIE ALGLUCOSIDASE ALFA TOEDIENEN

4.1 VEREISTEN EN ORGANISATIE VAN THUISINFUSIE

De voorschrijvende zorgverlener is verantwoordelijk voor het opstarten van alle noodzakelijke administratieve acties waarmee de andere betrokken partijen (patiënt en/of verzorger(s), infusie-zorgverlener, thuiszorgverlener, apotheek) kunnen doorgaan en het niveau van ondersteuning dat in de thuissituatie wordt geboden met de patiënt en/of verzorger kunnen bespreken.

De voorschrijvende zorgverlener is verantwoordelijk voor de organisatie van de thuisinfusie en moet akkoord gaan met de infusie zorgverlener voor de thuisinfusieprocedure. De infusie zorgverlener zal de gehele procedure uitvoeren vóór, tijdens en na infusies bij de patiënt thuis.

De infusie zorgverlener moet gekwalificeerd zijn om intraveneuze infusies te geven en is op de juiste wijze getraind in de ziekte van Pompe en de toediening van alglucosidase alfa. Daarnaast moet de infusie zorgverlener worden getraind om de IAR's te herkennen die waarschijnlijk zullen optreden (inclusief ernstige bijwerkingen zoals anafylactische reacties) en hoe ze moeten worden behandeld.

In principe worden de initiële instructies en training van de infusie zorgverlener verstrekt volgens de lokale regelgeving, door de gezondheidsinstelling (ziekenhuis) of de overeenkomstige ervaren zorgverlener.

De juiste planning en controle van de infusies zijn de verantwoordelijkheid van de voorschrijvende zorgverlener en de infusie zorgverlener. De infusie zorgverlener zal een coördinerende rol hebben ten opzichte van de voorschrijvende zorgverlener en de patiënt en/of verzorger(s) bij het organiseren van de behandeling thuis, en zal samen met de voorschrijvende zorgverlener, patiënt en/of verzorger(s) het niveau van ondersteuning vaststellen dat thuis nodig is.

De voorschrijvende zorgverlener stelt een infusieprotocol op (zie rubriek 3.2) en de documentatiemethode door de infusie zorgverlener (bijv. logboek of equivalent). De infusie zorgverlener documenteert elke infusie en deelt deze documenten regelmatig

met de voorschrijvende zorgverlener, zoals overeengekomen met de voorschrijvende zorgverlener.

De infusie zorgverlener volgt strikt de procedure voor de bereiding en toediening van alglucosidase alfa en controleert de infusie, zoals voorgeschreven door de voorschrijvende zorgverlener.

De voorschrijvende zorgverlener biedt een noodplan binnen het infusieprotocol, inclusief passende maatregelen voor noodondersteuning en -controle, voor de infusie zorgverlener om te volgen als er een bijwerking optreedt, zoals overgevoeligheidsreacties, medicatiefouten in de thuisinfusie, of IAR's, tijdens en na de infusie. Deze maatregelen moeten in overeenstemming zijn met de individuele klinische kenmerken van de patiënt.

De infusie zorgverlener moet de patiëntspecifieke noodmaatregelen volgen. De voorschrijvende zorgverlener moet ervoor zorgen dat er een snelle en betrouwbare communicatielijns beschikbaar is voor de infusie zorgverlener om een noodrespons te versnellen als onmiddellijke medische hulp nodig is (zie rubriek 3.2, met informatie over noodbehandeling, 4.2 voor patiëntbeheer in geval van een IAR en 4.3 voor de procedure voor het melden van bijwerkingen.)

De patiënt en/of verzorger(s) moeten door de voorschrijvende zorgverlener worden geïnformeerd over de behandeling die thuis moet worden verstrekt, de bijbehorende risico's en het verlenen van medische hulp thuis, zoals overgevoeligheidsreacties en medicatiefouten in de thuisinfusiesetting en moeten akkoord gaan met de behandeling thuis. De patiënt en/of verzorger(s) begrijpen de ziekte en kunnen bijwerkingen herkennen, zoals overgevoeligheidsreacties en medicatiefouten in de thuisinfusiesetting en begrijpen welke procedure(s) moeten worden gevolgd als deze zich voordoen. De patiënt moet de thuisinfusiegids voor patiënt/verzorgers krijgen met de contactgegevens van de voorschrijvende zorgverlener, details over de tekenen en symptomen van IAR's en de aanbevolen acties voor hun behandeling. Daarnaast moet de patiënt/verzorger een infusiedagboek krijgen om de infusiegegevens te noteren en eventuele bijwerkingen en IAR's te documenteren, waaronder allergische overgevoeligheidsreacties vóór, tijdens of na de infusie. Deze gids moet worden ingevuld door de patiënt/verzorger, thuis door de patiënt worden bewaard en aan de

voorschrijvende zorgverlener worden getoond tijdens regelmatige opvolgingsbezoeken.

Patiënten die bijwerkingen van het geneesmiddel (adverse drug reactions, ADR's) ervaren, moeten onmiddellijk contact opnemen met de voorschrijvende zorgverlener of zijn/haar medisch aangewezen persoon. Er kunnen zich voorvallen voordoen tijdens de infusie of tot enkele uren na afloop van de infusie. Instructies voor het melden van bijwerkingen door de patiënt/verzorgers zijn ook opgenomen in de gids voor patiënten/verzorgers.

4.2 BEHANDELING, VOORBEHANDELING EN SPOEDBEHANDELING

De dosis alglucosidase alfa, het vereiste gereconstitueerde volume, infusievolume, infusiesnelheid, alle benodigde apparatuur voor toediening van alglucosidase alfa premedicatie, noodmedicatie, evenals eventuele veranderingen worden bepaald door de voorschrijvende zorgverlener. De apotheek en alle benodigde infusieapparatuur worden verstrekt volgens de lokale regelingen en voorschriften.

De infusiesnelheid wordt ingesteld op basis van de infusiesnelheid van alglucosidase alfa die eerder door de patiënt werd verdragen in een ziekenhuis- of poliklinische setting. **Om het risico op medicatiefouten in de thuisinfusiesetting te beperken, is de juiste bepaling van het infusievolume en de infusiesnelheid van groot belang en moet deze worden gedefinieerd door de voorschrijvende zorgverlener.** De dosis en infusiesnelheid mogen niet worden gewijzigd door de infusie zorgverlener zonder overleg met de voorschrijvende zorgverlener, tenzij dit om veiligheidsoverwegingen noodzakelijk is.

Aangezien alglucosidase alfa wordt voorgeschreven in een dosis die afhankelijk is van het lichaamsgewicht, is het belangrijk om het gewicht van de patiënt regelmatig te controleren om een juiste dosering van de medicatie te garanderen. De voorschrijvende zorgverlener bepaalt hoe verder te gaan in geval van veranderingen in het lichaamsgewicht. Alle wijzigingen van het voorschrift (dosis of infusiesnelheid) moeten worden gedocumenteerd.

Pre-infusiebehandeling (bijv. antihistaminica, paracetamol, ibuprofen, corticosteroïden) moet worden verstrekt op basis van het patiëntspecifieke voorschrift. Deze behandeling moet strikt worden gevolgd door de infusie zorgverlener.

Noodbehandeling moet beschikbaar zijn en worden verstrekt door de voorschrijvende zorgverlener op basis van het patiëntspecifieke voorschrift in geval van IAR's. Instructies (bijv. in een logboek of equivalent) en een gedocumenteerd noodplan moeten aan de infusie zorgverlener worden gegeven voordat thuisinfusie wordt ingesteld. Daarnaast moet cardiopulmonale reanimatieapparatuur direct beschikbaar zijn tijdens de infusie thuis.

5 INFORMATIE VOOR INFUSIE ZORGVERLENERS DIE ALGLUCOSIDASE ALFA TOEDIENEN

Voordat met de bereiding van alglucosidase alfa wordt begonnen, moet de infusie zorgverlener de medische status van de patiënt beoordelen, inclusief vitale functies en tekenen van koorts of infectie. Eventuele afwijkingen moeten in het infusiedagboek worden genoteerd. Patiënten met een acute onderliggende ziekte, waaronder een luchtweginfectie die respiratoire nood kan veroorzaken, op het moment van infusie met alglucosidase alfa lijken een groter risico te lopen op IAR's. In dergelijke gevallen mag de infusie niet worden uitgevoerd en moet de behandeling worden hervat wanneer de patiënt volledig is hersteld, naar goeddunken van de voorschrijvende zorgverlener.

De infusie zorgverlener controleert de aanwezigheid van de voorgeschreven medicatie en premedicatie, noodmedicatie en apparatuur.

5.1 TOEDIENING VAN ALGLUCOSIDASE ALFA

Instructies voor gebruik met betrekking tot de reconstitutie, verdunning en toediening zijn te vinden in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van alglucosidase alfa. In deze rubriek vindt u een gedetailleerde beschrijving.

5.1.1 Benodigdheden

De medicatie en de volgende benodigdheden worden aan de infusie zorgverlener verstrekt op toepasselijk voorschrift van de voorschrijvende zorgverlener

- Flacons met alglucosidase alfa, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (50 mg per injectieflacon); moeten in een schone koelkast worden bewaard bij een temperatuur tussen +2°C en +8°C (houd rekening met het aantal benodigde injectieflacons op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt).
- Steriel water voor injectie om alglucosidase alfa te reconstitueren (10,3 ml per injectieflacon)
- 0,9% NaCl-oplossing voor intraveneuze toediening

- 0,9% NaCl-oplossing om de infusielijn te spoelen
- Chloorhexidine 0,5% in alcohol 70% (antiseptische oplossing)
- Geschikt aantal spuiten van 10 ml, 20 ml en 50 ml, afhankelijk van de alglucosidase alfa dosis
- Steriele injectienaalden (kalibermeter 20G of 21G), plan 2 naalden per 4 injectieflacons
- Inlinefilter van 0,2 µm met lage eiwitbinding
- Benodigdheden voor de installatie van een perifeer veneus pad of centraal veneus pad volgens de lokale richtlijnen
- Benodigdheden voor intraveneuze infusie volgens lokale richtlijnen en materiaal dat nodig is om te voldoen aan hygiënische en aseptische omstandigheden, evenals regels voor afvalverwijdering volgens lokale richtlijnen.
- Behandelingsmedicatie vóór de infusie (indien van toepassing)
- Noodmedicatie

5.1.2 Voorbereiding

Voorafgaand aan reconstitutie wordt ook aanbevolen om de veneuze toegang (perifere veneuze katheter) te installeren of de centrale veneuze toegang van de patiënt te verbinden, volgens lokale protocollen, om ervoor te zorgen dat alglucosidase alfa onmiddellijk na de reconstitutie kan worden toegediend.

- De infusie zorgverlener moet ervoor zorgen dat de flacons op kamertemperatuur zijn voordat de oplossing voor infusie wordt bereid, wat kan worden gedaan tijdens het plaatsen van de intraveneuze lijn. Flacons moeten uit de koelkast worden gehaald en ongeveer 30 minuten opzij worden gezet om ze op kamertemperatuur te laten komen.
- Controleer of het aantal flacons geschikt is.

- Controleer de flacons op verkleuringen, vreemde deeltjes en de vervaldatum. Gebruik de flacons niet meer na de vervaldatum op het etiket.

5.1.3 Reconstitutie

Let op: tijdens de reconstitutie moet een aseptische techniek worden gebruikt!

- Verwijder de flip-off dop van de injectieflacon met alglucosidase alfa.
- Desinfecteer de rubberen stop van de injectieflacon met chloorhexidine en laat aan de lucht drogen.
- Open het steriele water voor injectie.
- Trek de vereiste hoeveelheid (ml) steriel water op in de spuit.
 - Elke injectieflacon moet worden gereconstitueerd door langzaam 10,3 ml water voor injecties in elke injectieflacon te injecteren. Elke injectieflacon levert 50 mg/10 ml (5 mg/ml).
- Vermijd krachtige impact van het water op het poeder en schuim. Dit wordt gedaan door langzaam druppelsgewijs het water toe te voegen aan de binnenkant van de injectieflacon en niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder.
- Elke injectieflacon moet gekanteld en voorzichtig gerold worden om het gelyofiliseerde poeder op te lossen. Het mag niet worden omgekeerd, gedraaid of geschud.
- Er kunnen na het mengen kleine luchtballen verschijnen. Laat de oplossing 10-20 minuten rusten om eventuele aanwezige luchtballen te laten verdwijnen en ervoor te zorgen dat het poeder op de juiste wijze wordt gereconstitueerd.
- Herhaal het proces voor alle injectieflacons met alglucosidase alfa.
- Onmiddellijke visuele inspectie moet worden uitgevoerd op de gereconstitueerde flacons op deeltjes en verkleuring. Het gereconstitueerde concentraat moet eruit zien als een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing die

deeltjes kan bevatten in de vorm van dunne witte strengen of doorzichtige vezels. Als bij onmiddellijke inspectie andere vreemde deeltjes dan hierboven beschreven worden waargenomen, of als de oplossing verkleurd is, mag deze niet worden gebruikt.

- Het wordt aanbevolen om alglucosidase alfa onmiddellijk na reconstitutie te verdunnen.

5.1.4 Verdunning

De gereconstitueerde oplossing moet worden verdund in 0,9% NaCl-oplossing in water tot een uiteindelijke concentratie van 0,5 mg/ml tot 4 mg/ml. Zie tabel 1 voor infusievolumes die overeenkomen met het lichaamsgewicht van de patiënt.

- Desinfecteer de dop/opening van één zak 0,9% NaCl-oplossing met chloorhexidine en laat deze aan de lucht drogen.
- Steek de naald in de dop van de infusiezak en zuig een volume van 0,9% NaCl-oplossing op, gelijk aan het volume van de gereconstitueerde alglucosidase alfa-oplossing die moet worden toegevoegd. Dit komt overeen met 1 ml voor 5 mg voorgeschreven alglucosidase alfa.
 - *Als de voorgeschreven dosis bijvoorbeeld 1200 mg is voor een patiënt van 60 kg, is het volume te verdunnen alglucosidase alfa $1200 \text{ mg} / 5 \text{ mg/ml} = 240 \text{ ml}$. Daarom moet 240 ml uit de zak met 0,9% NaCl-oplossing worden verwijderd.*
- Verwijder alle lucht uit de infuuszak.
- Zuig langzaam 10 ml (wat overeenkomt met 50 mg) uit elke flacon gereconstitueerde alglucosidase alfa-oplossing in een spuit.
- De gereconstitueerde oplossing moet langzaam en rechtstreeks in de 0,9% NaCl-oplossing worden toegevoegd. Schuimvorming of agitatie van de infuuszak moet worden vermeden. Het inbrengen van lucht in de infuuszak moet worden vermeden.
 - *In het hierboven beschreven voorbeeld wordt 240 ml gereconstitueerd alglucosidase alfa toegevoegd aan de infuuszak.*

- Meng de oplossing van de infuuszak door de infuuszak voorzichtig om te keren of te masseren. Het mag niet worden geschud.
- Bescherm de infuuszak tegen warmte of trillingen en dien deze onmiddellijk na verdunning toe.
- Na verdunning is onmiddellijk gebruik aangeraden. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is echter aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 8°C wanneer bewaard onder bescherming tegen licht.

5.1.5 Toediening

- Zodra alglucosidase alfa is verdund, bevestigt u de slang aan de infuuszak en verwijdert u eventuele lucht.
- Sluit een laag eiwitbindend 0,2 µm in-line filter aan op de infuuszak. Deze stap voorkomt toediening van onbedoeld ingebrachte deeltjes tijdens de bereiding.
- Vul de infusielijn met het verdunde alglucosidase alfa via zwaartekracht en sluit de infusielijn aan op de adertoegang van de patiënt.
- Controleer vóór aanvang van de infusie de polsslag, bloeddruk, ademhalingsfrequentie en lichaamstemperatuur van de patiënt.
- De initiële infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 1 mg/kg lichaamsgewicht/uur om het risico op een IAR te minimaliseren. Als de infusie goed wordt verdragen, verhoog dan de infusiesnelheid stapsgewijs (met 2 mg/kg lichaamsgewicht/uur (zie tabel 1 voor meer informatie)).
- Nadat de infusie is voltooid, moet de intraveneuze lijn met dezelfde snelheid worden gespoeld met 0,9% NaCl-oplossing om eventueel achtergebleven alglucosidase alfa uit de slang te verwijderen.
- Koppel de infusielijn los van de adertoegang van de patiënt en verwijder de naald. Gooi alle benodigdheden weg volgens de lokale regelgeving.
- Alglucosidase alfa mag niet in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend als andere geneesmiddelen.

De infusie en eventuele observaties moeten worden gedocumenteerd in een logboek of equivalent.

Tabel 1: Infusievolumes en stapsgewijze verhoging van de infusiesnelheid.

De stapsgewijze verhoging van de infusiesnelheid wordt om de 30 minuten uitgevoerd en kan alleen worden overwogen bij afwezigheid van infusiegerelateerde reacties. De infusiesnelheid wordt gegeven in ml/uur eenheden volgens het voorgestelde totale infusievolume. Volg de aanbevelingen van de voorschrijvende zorgverlener met betrekking tot snelheid en infusievolume.

Om de verandering van de infusiesnelheid te berekenen, is de volgende formule gebruikt:

$$\text{Infusiesnelheid (ml/uur)} = \frac{\text{Infusiesnelheid (mg/kg/uur)} \times \text{Infusievolume (ml)}}{\text{Alglucosidase alfa dosis (mg/kg)}}$$

LICHAAMSGEWICHT VAN DE PATIËNT (kg)	TOTAAL INFUSIEVOLUME (ml)	STAP 1 1 mg/kg/uur	STAP 2 3 mg/kg/uur	STAP 3 5 mg/kg/uur	STAP 4 7 mg/kg/uur
1,25-10	50	3 ml/uur	8 ml/uur	13 ml/uur	18 ml/uur
10,1-20	100	5 ml/uur	15 ml/uur	25 ml/uur	35 ml/uur
20,1-30	150	8 ml/uur	23 ml/uur	38 ml/uur	53 ml/uur
30,1-35	200	10 ml/uur	30 ml/uur	50 ml/uur	70 ml/uur
35,1-50	250	13 ml/uur	38 ml/uur	63 ml/uur	88 ml/uur
50,1-60	300	15 ml/uur	45 ml/uur	75 ml/uur	105 ml/uur
60,1-100	500	25 ml/uur	75 ml/uur	125 ml/uur	175 ml/uur
100,1-120	600	30 ml/uur	90 ml/uur	150 ml/uur	210 ml/uur

5.2 HERKENNING EN BEHANDELING VAN BIJWERKINGEN

5.2.1 Herkenning van bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn IAR's, ongeacht of ze in het ziekenhuis of in een andere geschikte omgeving van poliklinische zorg worden toegediend.

Een IAR wordt gedefinieerd als elke bijwerking die optreedt tijdens de infusie of tijdens de uren na de infusie en wordt beoordeeld als mogelijk causaal gerelateerd aan de toediening van het product (alglucosidase alfa). Gerelateerde voorvallen die optreden

na de post-infuus periode, worden volgens het oordeel van de melder als IAR beschouwd.

IAR's kunnen op elk moment tijdens en/of binnen enkele uren na de infusie optreden en zijn waarschijnlijker bij hogere infusiesnelheden.

Hoewel de meerderheid van de reacties in klinische onderzoeken en in de commerciële setting werden beoordeeld als licht tot matig, ontwikkelden sommige patiënten overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische shock en/of hartstilstand tijdens de infusie met alglucosidase alfa waarvoor levensondersteunende maatregelen nodig waren. De reacties deden zich voor over het algemeen kort na het opstarten van het infuus. Controleer de volledige beschrijving van bijwerkingen in rubriek 4.4 en 4.8 van de SmPC.

IAR's kunnen optreden bij patiënten na voorbehandeling met antipyretica, antihistaminica of steroïden.

Raadpleeg rubriek 4 van de SmPC voor volledige informatie over de veiligheid van alglucosidase alfa.

5.2.2 Klinisch beheer van bijwerkingen

De infusiezorgverlener moet de patiëntspecifieke noodmaatregelen volgen die door de voorschrijvende zorgverlener worden verstrekt.

De meerderheid van de gemelde IAR's en overgevoelighedsreacties waren licht of matig en werden behandeld met standaard klinische praktijken (zie de SmPC van alglucosidase alfa voor meer informatie).

Als de patiënt IAR('s) ervaart, waaronder overgevoelighedsreacties en anafylactische reacties tijdens de thuisinfusie, moet het infusieproces onmiddellijk worden gestopt, maar de veneuze toegang mag niet worden verwijderd. De maatregelen die zijn aangegeven in het individuele noodplan dat is ontworpen door de voorschrijvende zorgverlener, moeten worden gevolgd op basis van de ernst van de IAR, d.w.z. tijdelijk of volledig stoppen en indien nodig de juiste medische behandeling starten.

In geval van bijwerkingen neemt de infusie zorgverlener onmiddellijk contact op met de voorschrijvende zorgverlener en/of belt het nationale noodnummer. De infusie zorgverlener documenteert de bijwerking in een logboek of equivalent en meldt bijwerkingen, waaronder medicatiefouten in de thuisinfusieomgeving, om tijdige en nauwkeurige rapportage aan lokale gezondheidsinstanties te garanderen, volgens de lokale regelgeving.

Raadpleeg sectie B van het veiligheidsinformatiepakket 'alglucosidase alfa' voor meer informatie over klinisch beheer van IAR's.

5.3 MELDEN VAN BIJWERKINGEN

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

6 AANVULLENDE INFORMATIE

U kunt extra materiaal opvragen bij het secretariaat van de medische afdeling van Rare Disease van Sanofi, te bereiken via 020 – 245 4000 of via MedInfo.NL@sanofi.com.

Het materiaal is online beschikbaar op <https://www.sanofi.com/nl/nederland/myozyme>.

Aanvullende informatie betreffende alglucosidase alfa is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.