

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myozyme 50 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 50 mg alglukozydazy alfa.

Po rozpuszczeniu roztwór zawiera 5 mg alglukozydazy alfa* na ml, a po rozcieńczeniu stężenie wynosi od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.

*Ludzka kwaśna α -glukozydaza jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Myozyme jest wskazany w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *Enzyme Replacement Therapy – ERT*) u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego (niedoborem kwaśnej alfa-glukozydazy).

Produkt leczniczy Myozyme jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Myozyme powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego lub innymi wrodzonymi chorobami metabolicznymi lub nerwowo-mięśniowymi.

Dawkowanie

Zalecana dawka alglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg masy ciała. Dawka jest podawana raz na dwa tygodnie.

Odpowiedź na leczenie należy regularnie oceniać na podstawie pełnej analizy wszystkich objawów klinicznych choroby.

Dzieci i osoby w podeszłym wieku

Nie ma dowodów na to, aby należało stosować specjalne zasady podawania produktu leczniczego Myozyme dzieciom i młodzieży w każdym wieku lub osobom w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Myozyme u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby, dlatego nie można zalecić specjalnego sposobu dawkowania leku u tych pacjentów.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Myozyme należy podawać w postaci infuzji dożylniej.

Lek należy podawać stopniowo. Zaleca się rozpoczęcie infuzji z szybkością początkową 1 mg/kg mc./h i stopniowe jej zwiększanie o 2 mg/kg mc./h co 30 minut, aż do osiągnięcia maksymalnej szybkości 7 mg/kg mc./h, o ile nie wystąpią objawy reakcji związane z infuzją. Reakcje związane z infuzją opisane są w punkcie 4.8.

Instrukcja dotycząca odtworzenia i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 po ponownej nieudanej próbie podania produktu (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość/reakcje anafilaktyczne

Podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme u pacjentów z wczesną postacią i późną postacią choroby zgłaszano poważne i zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.8). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji związanych z infuzją, podczas podawania produktu leczniczego Myozyme należy zapewnić dostępność odpowiednich leczniczych środków zapobiegawczych, włącznie ze sprzętem do resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Jeżeli wystąpi ciężka nadwrażliwość lub reakcje anafilaktyczne, należy rozważyć natychmiastowe przerwanie infuzji produktu leczniczego Myozyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych obowiązujących w leczeniu nagłych reakcji anafilaktycznych.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych wczesnej postaci choroby u około połowy pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme wystąpiły reakcje związane z infuzją (ang. *Infusion-Associated Reactions – IAR*), natomiast w badaniach klinicznych późnej postaci choroby u 28% pacjentów. IAR są definiowane jako jakiegokolwiek reakcje niepożądane, które występują podczas infuzji lub w ciągu najbliższych godzin po jej zakończeniu. Niektóre reakcje były ciężkie (patrz punkt 4.8). U pacjentów z wczesną postacią choroby, leczonych większą dawką (40 mg/kg mc.), stwierdzono tendencję do zwiększania się ilości objawów towarzyszących reakcjom związanym z infuzją. Wydaje się, że ryzyko pojawienia się reakcji związanych z infuzją jest większe u pacjentów z rozpoznaniem postaci niemowlęcej, u których występuje wzrost miana przeciwciał IgG. Większe ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją obserwowano u pacjentów, którzy podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme byli chorzy na ostrą chorobę (np. zapalenie płuc, posocznicę). Przed podaniem produktu leczniczego Myozyme należy starannie ocenić stan kliniczny pacjenta. Należy ściśle monitorować stan pacjentów i zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wszystkie przypadki reakcji związanych z infuzją, reakcji opóźnionych i możliwych reakcji immunologicznych.

Należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania produktu leczniczego Myozyme pacjentom, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją (a w szczególności reakcja anafilaktyczna) (patrz punkty 4.3 i 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji łagodnych i przemijających, pomoc lekarska i przerwanie infuzji mogą nie być konieczne. Większość reakcji związanych z infuzją skutecznie leczono zmniejszając szybkości infuzji, chwilowo ją przerywając lub podając przed jej rozpoczęciem doustne leki przeciwhistaminowe i (lub) przeciwgorączkowe i (lub) kortykosteroidy. Reakcje związane z infuzją mogą wystąpić w każdej chwili podczas podawania produktu leczniczego Myozyme, zwykle do 2 godzin po podaniu. Ich wystąpienie jest bardziej prawdopodobne przy większych szybkościach infuzji.

U pacjentów z zaawansowaną chorobą Pompego mogą wystąpić zaburzenia czynności serca i układu oddechowego, co może stwarzać większe ryzyko ciężkich powikłań wynikających z reakcji związanych z infuzją. Z tego względu podczas podawania produktu leczniczego Myozyme należy dokładnie monitorować stan takich pacjentów.

Immunogenność

W badaniach klinicznych u większości pacjentów stwierdzono powstanie przeciwciał IgG przeciwko alglukozydazie alfa, zwykle w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Dlatego u większości pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme spodziewane jest wystąpienie serokonwersji.

U pacjentów z wczesną postacią choroby leczonych większą dawką (40 mg/kg mc.) stwierdzono tendencję do powstawania przeciwciał IgG o większych mianach. Nie wydaje się, aby istniała korelacja pomiędzy początkiem reakcji związanych z infuzją a czasem powstania przeciwciał IgG. W badaniach *in vitro* u ograniczonej liczby pacjentów, u których powstały przeciwciała IgG, nastąpiło zahamowanie aktywności leku. Ze względu na rzadkie występowanie tego stanu i ograniczone doświadczenia, wpływ powstawania przeciwciał IgG na bezpieczeństwo i skuteczność leczenia nie jest obecnie w pełni znany. Wydaje się, że prawdopodobieństwo niekorzystnego przebiegu choroby i wytworzenia się stałych, wysokich mian przeciwciał IgG jest większe wśród pacjentów z ujemnym wynikiem badania CRIM (ang. *Cross Reactive Immunologic Material*), u których endogenne białko GAA nie zostało wykryte przy zastosowaniu analizy Western blot, niż wśród pacjentów z dodatnim wynikiem badania CRIM, u których endogenne białko GAA zostało wykryte przy zastosowaniu tej samej analizy i (lub) w oparciu o analizę genotypu. Jednak wysokie, utrzymujące się miana przeciwciał IgG również występują u niektórych pacjentów z dodatnim wynikiem badania CRIM. Uważa się, że niepomysłny przebieg choroby i wysokie, utrzymujące się miano przeciwciał IgG mają etiologię wieloczynnikową. Należy regularnie monitorować miana przeciwciał IgG.

Pacjenci, u których występują reakcje nadwrażliwości, mogą być badani na obecność przeciwciał IgE przeciwko alglukozydazie alfa i innych mediatorów reakcji anafilaktycznej. Pacjenci, u których występują przeciwciała IgE przeciwko alglukozydazie alfa mogą być bardziej zagrożeni wystąpieniem IAR po ponownym podaniu produktu (patrz punkt 4.8). Z tego powodu takich pacjentów podczas podawania produktu leczniczego Myozyme należy starannie obserwować. Niektórym pacjentom z potwierdzoną obecnością przeciwciał IgE skutecznie powtórnie podawano produkt leczniczy Myozyme zmniejszając szybkość infuzji i zmniejszając dawkę początkową, a dalsze stosowanie produktu leczniczego Myozyme prowadząc pod ścisłą kontrolą lekarską.

Reakcje o podłożu immunologicznym

W przypadku alglukozydazy alfa donoszono o poważnych reakcjach skórnych, przypuszczalnie o podłożu immunologicznym, w tym wrzodziejących i martwiczych zmianach skórnych (patrz punkt 4.8). U kilku pacjentów z chorobą Pompego leczonych alglukozydazą alfa, u których obserwowano wysokie miano przeciwciał IgG ($\geq 102\ 400$) (patrz punkt 4.8), stwierdzono zespół nerczycowy. U tych pacjentów biopsja nerki wykazała odkładanie się kompleksów immunologicznych. Stan pacjentów poprawił się po przerwaniu leczenia. Dlatego zaleca się, aby u pacjentów z wysokim mianem przeciwciał IgG przeprowadzać okresowe badania moczu.

Podczas przyjmowania alglukozydazy alfa pacjenci powinni być monitorowani pod kątem oznak i objawów reakcji ogólnoustrojowych o podłożu immunologicznym obejmujących skórę i inne narządy. Jeżeli wystąpią reakcje immunologiczne, należy rozważyć przerwanie podawania alglukozydazy alfa i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. Należy rozważyć ewentualne ryzyko

i korzyści związane z ponownym podawaniem alglukozydazy alfa oraz wystąpieniem reakcji immunologicznych. Niektórym pacjentom pomyślnie ponownie podano alglukozydazę alfa, a leczenie prowadzono pod stałym nadzorem klinicznym.

Immunomodulacja

Dane z badań klinicznych i opublikowanej literatury dotyczące immunogenności wśród pacjentów z wczesną postacią choroby i ujemnym wynikiem badania CRIM wskazują, że podawanie schematu indukcji tolerancji immunologicznej (ang. *immune tolerance induction*, ITI) pacjentom nieleczonym wcześniej alglukozydazą alfa (profilaktyczna ITI), może skutecznie zapobiegać lub ograniczać rozwój wysokich mian przeciwciał (ang. *high sustained antibody titer*, HSAT) przeciwko alglukozydazie alfa. Dane od niewielkiej liczby pacjentów z HSAT, z aktywnością hamującą lub bez, wykazały ograniczony efekt leczenia z zastosowaniem ITI. U młodszych pacjentów z mniej zaawansowaną postacią choroby, poddanych profilaktycznej ITI przed rozwojem HSAT, zaobserwowano lepsze odpowiedzi na leczenie, co wskazuje, iż wczesne rozpoczęcie ITI może poprawiać wyniki kliniczne. Schematy ITI mogą wymagać dostosowania do indywidualnych potrzeb pacjenta (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z chorobą Pompego istnieje ryzyko wystąpienia zakażeń układu oddechowego z powodu postępujących zmian chorobowych obejmujących mięśnie oddechowe. U pacjentów z chorobą Pompego leczonych lekami immunosupresyjnymi może występować większe ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń, dlatego w przypadku tych pacjentów zalecana jest ostrożność. U niektórych z tych pacjentów odnotowano śmiertelne lub zagrażające życiu zakażenia układu oddechowego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji z innymi lekami. Ponieważ alglukozydaza alfa jest rekombinowanym białkiem ludzkim, nie wydaje się, aby występowały jej interakcje z innymi lekami, w których pośredniczy cytochrom P450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania alglukozydazy alfa u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Myozyme nie należy podawać w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Alglukozydaza alfa może przenikać do mleka kobiecego. Ponieważ brak danych dotyczących oddziaływania alglukozydazy alfa na niemowlęta karmione mlekiem matki, w trakcie leczenia produktem leczniczym Myozyme zaleca się przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu alglukozydazy alfa na płodność. Dane niekliniczne nie wykazały żadnych niekorzystnych wyników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponieważ wśród reakcji związanych z infuzją zgłaszano zawroty głowy, produkt może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w dniu infuzji.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Postać wczesna choroby Pompego

W badaniach klinicznych, 39 pacjentów z rozpoznaniem wczesnej postaci choroby leczono produktem leczniczym Myozyme przez ponad 3 lata (168 tygodni, mediana 121 tygodni; patrz punkt 5.1). Działania niepożądane, zgłoszone u przynajmniej 2 pacjentów, zostały wymienione w Tabeli 1 z podaniem układu i narządu, którego dotyczą. Działania niepożądane miały przeważnie przebieg łagodny do umiarkowanego i prawie wszystkie wystąpiły w trakcie infuzji lub w ciągu 2 godzin po jej zakończeniu (reakcje związane z infuzją, IAR). Opisywano poważne reakcje związane z infuzją, w tym pokrzywkę, rzężenia, tachykardię, zmniejszenie saturacji krwi tlenem, skurcz oskrzeli, zwiększenie się częstotliwości oddechów, obrzęk tkanek okołogałkowych i nadciśnienie tętnicze.

Późna postać choroby Pompego

W badaniu kontrolowanym placebo trwającym 78 tygodni, 90 pacjentów z późną postacią choroby Pompego, będących w wieku od 10 do 70 lat, było leczonych produktem Myozyme lub placebo po randomizacji w stosunku 2:1 (patrz punkt 5.1). W sumie liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane i poważne działania niepożądane, była porównywalna pomiędzy obiema grupami. Najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi były IAR. W grupie stosującej produkt leczniczy Myozyme liczba pacjentów, u których wystąpiły IAR była nieznacznie większa niż w grupie placebo (28% wobec 23%). Większość z tych reakcji była niegroźna, miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała samoistnie. Działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów, zostały wymienione w Tabeli 1. Poważne działania niepożądane, które wystąpiły u 4 pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme to: obrzęk naczynioruchowy, ból w klatce piersiowej, uczucie zaciskania w gardle, ból w klatce piersiowej inny niż pochodzenia sercowego oraz tachykardia nadkomorowa. Reakcje u 2 z tych pacjentów miały podłoże uczuleniowe z udziałem IgE jako mediatora.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Tabela 1: Działania niepożądane (zgłoszone u przynajmniej 2 pacjentów) oraz działania niepożądane zgłoszone po dopuszczeniu leku do obrotu, w trakcie programów rozszerzonego dostępu i niekontrolowanych badań klinicznych, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Ze względu na małą liczbę pacjentów działanie niepożądane, które wystąpiło u 2 pacjentów, jest klasyfikowane jako częste. W każdej grupie częstości działania niepożądane są uporządkowane według ciężkości, w kolejności rosnącej.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane (zalecany termin)		Dodatkowe działania niepożądane ⁴
		Postać wczesna choroby Pompego ¹	Późna postać choroby Pompego ²	Wczesna i późna postać choroby Pompego
Zaburzenia układu immunologicznego	często		Nadwrażliwość	
Zaburzenia psychiczne	często	Pobudzenie		
	częstość nieznana			Pobudzenie Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	często	Drżenie	Zawroty głowy Drętwienia Ból głowy ³	
	częstość nieznana			Drżenie Ból głowy

Zaburzenia oka	częstość nieznana			Zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	bardzo często	Tachykardia		
	często	Sinica		
	częstość nieznana			Zatrzymanie akcji serca Bradykardia Tachykardia Sinica
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często	Uderzenia gorąca		
	często	Nadciśnienie tętnicze Bładość	Uderzenia gorąca	
	częstość nieznana			Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Skurcz naczyń Bładość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	Przyspieszenie oddechu Kaszel		
	często		Ucisk w gardle	
	częstość nieznana			Zatrzymanie oddechu Bezdech Niewydolność oddechowa Skurcz oskrzeli Świszczący oddech Obrzęk gardła Duszność Przyspieszenie oddechu Ucisk w gardle Świst krtaniowy Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	Wymioty		
	często	Odbijanie Nudności	Biegunka Wymioty Nudności ³	
	częstość nieznana			Ból brzucha Odbijanie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	Pokrzywka Wysypka		
	często	Rumień Wysypka plamkowo- grudkowa Wysypka plamkowa Wysypka grudkowa Świąd	Pokrzywka Wysypka grudkowa Świąd Nadmierna potliwość	

	częstość nieznana			Obrzęk okołoczołowy Siność siatkowata Zwiększone łzawienie Wysypka Rumień Nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	często		Skurcze mięśni Drżenie mięśni Ból mięśni	
	częstość nieznana			Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	częstość nieznana			Zespół nerczycowy Białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	Gorączka		
	często	Drażliwość Dreszcze	Gorączka Dyskomfort w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy Obrzęk miejscowy Zmęczenie ³ Uczucie gorąca	
	częstość nieznana			Ból w klatce piersiowej Obrzęk twarzy Uczucie gorąca Gorączka Dreszcze Dyskomfort w klatce piersiowej Drażliwość Uczucie zimna w obwodowych częściach ciała Ból w miejscu infuzji Reakcja w miejscu infuzji Obrzęk w miejscu infuzji Stwardnienie w miejscu infuzji Wynaczynienie w miejscu infuzji
Badania diagnostyczne	bardzo często	Zmniejszenie nasylenia krwi tlenem		
	często	Przyspieszenie rytmu serca Zwiększenie ciśnienia tętniczego Podwyższenie temperatury ciała	Zwiększenie ciśnienia tętniczego	

	częstość nieznana			Zmniejszenie nasylenia krwi tlenem Przyspieszenie rytmu serca
--	----------------------	--	--	---

¹ Działania zgłoszone u 39 pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego w dwóch badaniach klinicznych.

² Działania zgłoszone u 60 pacjentów z późną postacią choroby Pompego w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo.

³ Działania zgłoszone częściej w grupie z placebo niż w grupie z produktem leczniczym Myozyme u pacjentów z późną postacią choroby Pompego.

⁴ Dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po dopuszczeniu leku do obrotu, w trakcie programów rozszerzonego dostępu i niekontrolowanych badań klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

U niewielkiego odsetka pacjentów (< 1%) w badaniach klinicznych i doświadczeniach po wprowadzeniu do obrotu podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme doszło do wstrząsu anafilaktycznego i (lub) zatrzymania akcji serca, wymagającego resuscytacji. Na ogół reakcje występowały wkrótce po rozpoczęciu infuzji. U pacjentów stwierdzano różnorodne objawy przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza ze strony układu oddechowego, układu krążenia, obrzęki i (lub) objawy skórne (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów leczonych alglukozydazą alfa odnotowywano nawracające reakcje obejmujące objawy grypopodobne lub zespoły objawów obejmujące gorączkę, dreszcze, ból mięśni i stawów, ból lub męczliwość, występujące po wlewie leku i trwające zwykle przez kilka dni. W przypadku większości pacjentów z powrotem ponownie włączano alglukozydazę alfa w małych dawkach i (lub) stosowano wstępne leczenie lekami przeciwzapalnymi i (lub) kortykosteroidami. Otrzymywali oni dalsze leczenie pod ścisłym nadzorem klinicznym.

U pacjentów, u których odnotowano umiarkowane, ciężkie lub nawracające reakcje związane z infuzją, oznaczono przeciwciała klasy IgE, swoiste dla alglukozydazy alfa; dodatni wynik badania otrzymano u kilku pacjentów, w tym u kilku, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna.

W przypadku alglukozydazy alfa donoszono o zespole nerczycowym i poważnych reakcjach skórnych, przypuszczalnie o podłożu immunologicznym, w tym wrzodziejących i martwiczych zmianach skórnych (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadku przedawkowania alglukozydazy alfa. W badaniach klinicznych stosowano dawki do 40 mg/kg mc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy.
Kod ATC: A16AB07.

Choroba Pompego

Choroba Pompego jest rzadką, postępującą i śmiertelną miopatią metaboliczną z szacowaną częstością występowania na świecie 1 na 40 000 urodzeń. Inne nazwy choroby Pompego to choroba spichrzania glikogenu typu II, niedobór kwaśnej maltazy i glikogenoza typu II. Choroba Pompego należy do chorób spichrzeniowych lizosomów, ponieważ jej przyczynę stanowi niedobór naturalnej hydrolazy lizosomalnej, kwaśnej α -glukozydazy (GAA), która rozkłada glikogen w lizosomach do glukozy. W wyniku niedoboru tego enzymu dochodzi do gromadzenia się glikogenu w różnych tkankach, zwłaszcza w mięśniu sercowym, mięśniach oddechowych i szkieletowych, co prowadzi do rozwoju kardiomiopatii przerostowej i postępującego osłabienia mięśni, w tym zaburzenia oddychania.

Obraz kliniczny choroby Pompego można opisać, jako zespół chorób, począwszy od szybko postępującej postaci wczesnej (początek objawów choroby Pompego zwykle w ciągu pierwszego roku życia z bardzo krótką przewidywaną długością życia), aż do wolniej postępującej postaci późnej.

Postać wczesna choroby Pompego charakteryzuje się gromadzeniem się dużych ilości glikogenu w mięśniu sercowym i mięśniach szkieletowych, co zawsze prowadzi do rozwoju gwałtownie postępującej kardiomiopatii, uogólnionego osłabienia mięśni i hipotonii. Rozwój ruchowy jest często całkowicie zahamowany lub, jeżeli zostały osiągnięte umiejętności ruchowe przewidziane dla wieku, następuje stopniowa regresja. Zwykle przed ukończeniem pierwszego roku życia następuje zgon z powodu niewydolności mięśnia sercowego i (lub) niewydolności oddechowej.

W retrospektywnym badaniu historii naturalnej u pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego (n = 168) średni wiek w chwili wystąpienia objawów wynosił 2,0 miesiące, a średni wiek w chwili zgonu wynosił 9,0 miesięcy. Według analizy Kaplana-Meiera odsetek przeżycia w wieku 12, 24 i 36 miesięcy wynosił odpowiednio 26%, 9% i 7%.

Opisano także nietypową postać choroby Pompego, postępującą wolniej niż postać wczesna. Charakteryzuje się ona mniejszym nasileniem kardiomiopatii i w konsekwencji dłuższym okresem przeżycia.

Postać późna choroby Pompego objawia się w okresie niemowlęctwa, dzieciństwa, młodości lub nawet w wieku dorosłym i postępuje znacznie wolniej niż postać wczesna. Zwykle charakteryzuje się tym, że szczątkowa aktywność kwaśnej α -glukozydazy zapobiega rozwojowi kardiomiopatii, jednakże u około 4% pacjentów z późną postacią choroby Pompego wystąpiły powikłania sercowe.

U pacjentów z późną postacią choroby Pompego zwykle występuje postępująca miopatia, głównie mięśni proksymalnych obręczy miednicy i obręczy barkowej, oraz różnego stopnia zajęcie układu oddechowego, ostatecznie prowadzące do głębokiego upośledzenia i (lub) konieczności wspomaganie oddechu. Czas rozwoju choroby różni się znacznie i jest niemożliwy do przewidzenia. U niektórych pacjentów następuje szybkie pogorszenie się czynności mięśni szkieletowych i oddechowych, prowadzące do utraty możliwości chodzenia i do niewydolności oddechowej, podczas gdy u innych choroba postępuje wolniej. W jeszcze innej grupie pacjentów zajęcie mięśni oddechowych i szkieletowych występuje w różnym stopniu.

Mechanizm działania

Uważa się, że produkt leczniczy Myozyme przywraca aktywność lizosomalnej kwaśnej glukozydazy alfa, prowadząc do stabilizacji lub odbudowy funkcji mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych (w tym mięśni oddechowych). Ze względu na barierę krew-mózg i wielkość cząsteczki enzymu przenikanie alglukozydazy alfa do ośrodkowego układu nerwowego jest mało prawdopodobne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Postać wczesna choroby Pompego; badanie kliniczne pacjentów w wieku 6 miesięcy lub młodszych

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Myozyme były oceniane w kluczowym, randomizowanym, otwartym, retrospektywnym badaniu klinicznym obejmującym 18 pacjentów z wczesną postacią choroby, niewymagających wspomaganie oddychania, w wieku do 6 miesięcy w trakcie rozpoczęcia leczenia. Grupa kontrolna oceniana retrospektywnie została dopasowana do populacji badania podstawowego i wybrana spośród pacjentów z retrospektywnego badania przebiegu naturalnego (n = 42) i wczesną postacią choroby Pompego. Pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przez 52 tygodnie. Po upływie co najmniej 52 tygodni 16 z 18 pacjentów zakwalifikowano do badania będącego kontynuacją leczenia tą samą dawką przez łączny okres do 3 lat (150 tygodni).

Głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy żyli i nie wymagali inwazyjnego wspomaganie oddychania. Jednakże czas przeżycia bez konieczności wentylacji inwazyjnej nie był rejestrowany w nieleczonej kohorcie historycznej, wobec czego porównanie tego punktu końcowego nie jest możliwe. Po 52 tygodniach leczenia żyła cała grupa 18 pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme oraz 15 z 18 pacjentów żyło i nie wymagało inwazyjnego wspomaganie oddychania, podczas gdy w nieleczonej kohorcie historycznej tylko 1 z 42 pacjentów dożył do 18 miesięcy. Dwóch pacjentów zmarło i nie zostało zakwalifikowanych do badania uzupełniającego. Po 104 tygodniach leczenia nie zmarł żaden z 16 pacjentów zakwalifikowanych do badania, a 10 z 16 pacjentów oddychało bez inwazyjnego wspomaganie oddychania. Długość okresu leczenia poszczególnych pacjentów wynosiła 60–150 tygodni, a średnia długość okresu obserwacji 119 tygodni. Po zakończeniu badania 14 z 16 pacjentów żyło, a 9 z 16 pacjentów nie wymagało inwazyjnego wspomaganie oddychania. Jeden pacjent zmarł po zakończeniu badania, a jeden odstąpił od badania.

Porównanie krzywych przeżycia od chwili rozpoznania choroby z nieleczoną kohortą historyczną wykonano przy użyciu analizy regresji hazardów proporcjonalnych Coxa. U pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Myozyme wykazano wydłużony czas przeżycia w porównaniu z pacjentami z nieleczoną kohortą historycznej (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Wyniki analizy punktu końcowego (czasu przeżycia) przy zastosowaniu modelu regresji Coxa

Leczeni pacjenci	Porównywana kohorta historyczna	Punkt końcowy	Współczynnik ryzyka dla wyniku leczenia	95% przedział ufności	Wartość p
N = 18	N = 42	Przeżycie	0,05	(0,015; 0,147)	< 0,0001

Uwaga: Wyniki otrzymano na podstawie analizy modelu proporcjonalnej regresji ryzyka Coxa, w której leczenie jest współzmienną zależną od czasu. Ponadto uwzględniono wiek w chwili rozpoznania i wiek w chwili wystąpienia objawów.
W chwili rozpoczęcia leczenia wiek uczestników wynosił 6 miesięcy lub mniej.
Pacjenci z nieleczonej kohorty historycznej byli urodzeni w roku 1993 lub później.

Parametry echokardiograficznej oceny kardiomiopatii uległy poprawie, co potwierdzono zmniejszeniem się wskaźnika masy lewej komory (ang. *Left Ventricular Mass* – LVM). Po 52 tygodniach leczenia u wszystkich 14 pacjentów nastąpiło zmniejszenie się LVM w porównaniu z wartościami początkowymi, a u 3 z 14 pacjentów stwierdzono prawidłowe LVM. Po pierwszym roku leczenia (64–130 tygodni) u 8 pacjentów nastąpiło dalsze zmniejszenie się LVM. Po 104 tygodniach leczenia ocena LVM była dostępna dla 8 pacjentów; w tej grupie u 5 osób stwierdzono spadek LVM do normalnych wartości.

Na podstawie punktacji sprawności motorycznej odpowiedniej dla wieku w skali *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS) w trakcie badania u 7 z 18 pacjentów przed ostatnią oceną diagnostyczną w ramach badania stwierdzono poprawę sprawności motorycznej i zdolność do samodzielnego chodzenia

(długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 52–130 tygodni, a średni okres obserwacji 94 tygodni). Poza tym, przed ostatnią oceną diagnostyczną w ramach badania u kolejnych 4 pacjentów stwierdzono poprawę sprawności motorycznej i zdolność do samodzielnego siedzenia, jednakże bez sprawności funkcjonalnej kończyn dolnych (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 78–130 tygodni, a średni okres obserwacji 110 tygodni). U pozostałych 7 pacjentów przed ostatnią oceną diagnostyczną w ramach badania nie stwierdzono istotnej klinicznie poprawy bądź nietrwałej lub znikomej poprawy funkcji motorycznych (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 52–142 tygodnie, a średni okres obserwacji 103 tygodnie).

Po 52 tygodniach leczenia 14 z 18 pacjentów (77,8%) klasyfikowano w dotychczasowym lub wyższym percentylu dla masy ciała odpowiedniej do wieku (powyżej 3. percentyla), 14 z 15 pacjentów (93,3%) klasyfikowano powyżej 3. percentyla dla wzrostu, a 12 z 15 pacjentów (80%) powyżej 3. percentyla dla obwodu głowy. W 2. roku leczenia u 15 z 17 pacjentów stwierdzono dalszą poprawę pod względem percentyla dla masy ciała odpowiedniej do wieku (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 78–142 tygodnie, a średni okres obserwacji 111 tygodni), u 10 z 16 pacjentów stwierdzono dalszą poprawę w zakresie percentyla dla wzrostu odpowiedniego do wieku (średnia długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 90–130 tygodni, a średni okres obserwacji 113 tygodni), u 11 z 15 pacjentów dalszą poprawę percentyla obwodu głowy odpowiedniego do wieku (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 90–130 tygodni, a średni okres obserwacji 110 tygodni). Po 104 tygodniach leczenia u wszystkich 13 pacjentów dostępnych analizie uzyskano utrzymanie lub poprawę grupy percentylowej masy ciała odpowiedniej do wieku (powyżej 3. percentyla), wszystkich 12 pacjentów dostępnych analizie zaklasyfikowano powyżej 3. percentyla dla wzrostu i wszystkich 12 pacjentów powyżej 3. percentyla dla obwodu głowy.

Analizy skuteczności nie wykazały istotnych różnic pomiędzy dwiema grupami dawkowania w zakresie przeżycia, przeżycia bez konieczności wentylacji inwazyjnej, przeżycia bez konieczności jakiegokolwiek wentylacji, zmniejszenia masy mięśnia lewej komory, zwiększenia parametrów wzrostu i osiągnięcia ważnych etapów rozwoju ruchowego. Na podstawie tych wyników zalecana jest dawka 20 mg/kg mc. co drugi tydzień.

Wczesna postać choroby Pompego; badanie kliniczne pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 3,5 roku. Drugie otwarte badanie kliniczne oceniało również bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Myozyme w grupie 21 pacjentów, głównie z nietypową wczesną postacią choroby Pompego, w wieku od 6 miesięcy do 3,5 roku w chwili rozpoczęcia leczenia. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Myozyme w dawce 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przez 52 tygodnie, z wyjątkiem 8 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 40 mg/kg mc. po upływie co najmniej 26 tygodni leczenia. Po upływie 52 tygodni wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie przez łączny okres przekraczający 3 lata (168 tygodni, mediana 121 tygodni).

Głównym punktem końcowym tego kluczowego badania był odsetek przeżyć. Po 52 tygodniach leczenia produktem leczniczym Myozyme przy życiu pozostawało 16 z 21 pacjentów (76,2%), a po 104 tygodniach leczenia 14 z 21 pacjentów (66,7%). Z badania wycofano 1 pacjenta. Cytowane wartości odsetkowe utrzymywały się do zakończenia badania (długość okresu leczenia poszczególnych pacjentów wyniosła 1-168 tygodni, a średni okres obserwacji 109 tygodni). W historycznej, nieleczonej kohorcie po 30 miesiącach (2,5 roku) przy życiu pozostawało 5 z 47 pacjentów (10,6%) dostępnych analizie.

Przeżycie w grupie leczonych pacjentów porównano do przeżycia w podobnej historycznej kohorcie pacjentów nieleczonych, przy zastosowaniu analizy regresji proporcjonalnych hazardów Coxa (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Wyniki analizy punktu końcowego (czasu przeżycia) z zastosowaniem modelu regresji Coxa

Leczeni pacjenci	Porównywana kohorta historyczna	Punkt końcowy	Współczynnik ryzyka dla wyniku leczenia	95% przedział ufności	Wartość p
N = 21	N = 48	Przeżycie	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
Uwaga: Wyniki otrzymano na podstawie analizy modelu proporcjonalnej regresji ryzyka Coxa, w której leczenie jest współzmienną zależną od czasu, ponadto uwzględniono wiek w chwili rozpoznania i wiek w chwili wystąpienia objawów. W chwili rozpoczęcia badania wiek uczestników wynosił od 6 miesięcy do 3,5 roku. Pacjenci z nieleczonej kohorty historycznej byli urodzeni w roku 1995 lub później.					

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności wykazały, że spośród 16 pacjentów, którzy wyjściowo nie wymagali inwazyjnego wspomaganie oddychania, 7 po 104 tygodniach leczenia nadal nie wymagało takiego postępowania. Spośród pozostałych 9 pacjentów 5 zmarło, a 4 wymagało bezterminowego inwazyjnego wspomaganie oddychania. W trakcie badania cała grupa 5 pacjentów, u których wyjściowo stosowano wentylację inwazyjną, nadal wymagała wspomaganie oddychania (4 pacjentów przeżyło ponad 104 tygodnie, a jedna osoba zmarła).

Po 52 tygodniach leczenia, u wszystkich 12 pacjentów nastąpiło zmniejszenie LVM od wartości początkowych, a u 6 z 12 pacjentów stwierdzono prawidłowe LVM. Po pierwszym roku leczenia (58–168 tygodni) u 9 z 12 pacjentów dostępnych analizie nastąpiło dalsze zmniejszenie LVM. Po 104 tygodniach leczenia ocena LVM była możliwa u 10 pacjentów; w tej grupie u 9 osób stwierdzono spadek LVM do normalnych wartości.

Po 52 tygodniach leczenia, u 3 z 8 pacjentów dostępnych analizie uzyskano poprawę pod względem funkcji motorycznych w porównaniu ze stanem początkowym. Oceny dokonano w skali AIMS z uwzględnieniem wyników bezwzględnych oraz odpowiednich do wieku w porównaniu ze stanem początkowym. U 6 z 11 pacjentów dostępnych analizie po 52 tygodniu stwierdzono dalszą poprawę funkcji motorycznych (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 58–168 tygodni, a średnia długość okresu obserwacji 121 tygodni). Do tej grupy zaliczono 3 pacjentów zdolnych do samodzielnego chodzenia i 3 pacjentów, którzy przed ostatnią wizytą badawczą zdolni byli jedynie do samodzielnego siedzenia. U pozostałych 5 pacjentów po 52. tygodniu badania nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie funkcji motorycznych (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 104–168 tygodni, a średnia długość okresu obserwacji 140 tygodni). Do tej grupy zaliczono 4 pacjentów bez znaczącej sprawności motorycznej w żadnej z ocenianych pozycji oraz 1 pacjenta, który przed ostatnią wizytą badawczą zdolny był jedynie do samodzielnego siedzenia.

U przeważającej większości pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego leczonych produktem leczniczym Myozyme wystąpiła poprawa czynności serca oraz stabilizacja lub poprawa parametrów wzrostu. Jednakże odpowiedź na leczenie w zakresie czynności motorycznych i oddechowych była bardziej zróżnicowana.

Pacjenci z wczesną postacią choroby Pompego, u których wystąpiła poprawa w zakresie czynności motorycznych, wykazywali wyjściowo lepszy zakres czynności ruchowych i mniejsze stężenie glikogenu w mięśniu czworogłowym uda. Warto zaznaczyć, że większy procent pacjentów z lepszymi wynikami w zakresie narządu ruchu wykazywał stabilność lub poprawę w zakresie parametrów wzrostu (masy ciała), natomiast u przeważającej części pacjentów, niezależnie od ich wyników w zakresie czynności motorycznych lub charakterystyki wyjściowej, obserwowano regresję kardiomiopatii, określoną na podstawie zmian wartości Z-score dla wskaźnika masy lewej komory.

Całość danych sugeruje, że u pacjentów z wczesną postacią choroby wczesne rozpoznanie i leczenie we wczesnym etapie choroby mogą mieć kluczowe znaczenie dla osiągnięcia najlepszych wyników.

Wczesna postać choroby Pompego; Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Zastosowanie indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) i alglukozydazy alfa oceniano w jednym badaniu klinicznym oraz w retrospektywnym przeglądzie pacjentów nie stosujących wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) na początku leczenia, a także w jednym badaniu klinicznym wśród pacjentów otrzymujących alglukozydazę alfa w momencie rozpoczęcia ITI.

W retrospektywnym przeglądzie przeprowadzonym w Duke Center zidentyfikowano 21 pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego oraz ujemnym wynikiem badania CRIM, z których 19 nie było wcześniej poddanych ERT w momencie rozpoczęcia ITI. Spośród 21 pacjentów, 16 przeżyło do końca tego badania, z medianą czasu od rozpoczęcia ERT do ostatniej oceny wynoszącą 44,6 miesiąca (zakres: 5,7 do 105,47); 5 pacjentów, którzy na początku leczenia ITI nie stosowali wcześniej ERT, zmarło z powodu niewydolności oddechowej i progresji choroby. Młodszy pacjenci wcześniej zdiagnozowani i leczeni, których poddano ITI jednocześnie z rozpoczęciem ERT, wykazywali lepszy wskaźnik przeżycia niż pacjenci leczeni podobnym schematem w późniejszym wieku. Wyniki badania wykazały, że profilaktyczna ITI zapobiega lub zmniejsza występowanie przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa w czasie, co może utrzymać korzyści kliniczne ERT i poprawić przeżycie u pacjentów z wczesną postacią choroby oraz ujemnym wynikiem badania CRIM.

Późna postać choroby Pompego, kluczowe badanie kliniczne

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Myozyme zostały ocenione w badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, w którym udział wzięło 90 pacjentów z późną postacią choroby Pompego w wieku od 10 do 70 lat w czasie rozpoczęcia leczenia i u których nigdy wcześniej nie stosowano leczenia substytucyjnego enzymami. Pacjenci byli przydzieleni losowo do grup w stosunku 2:1 i otrzymywali 20 mg/kg mc. produktu leczniczego Myozyme (n = 60) lub placebo (n = 30) raz na dwa tygodnie przez 78 tygodni (18 miesięcy).

Jednym z pierwszorzędowych wyników oceniających skuteczność była odległość (mierzona w metrach) przebyta pieszo w ciągu 6 minut (6-minutowy test marszu, 6MWT) oraz natężona pojemność życiowa (ang. FVC – *Forced Vital Capacity*) wyrażona jako % wartości należnej w pozycji siedzącej. Po 78 tygodniach u pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme stwierdzono wydłużenie odległości przemierzanej w czasie testu 6MWT oraz stabilizację czynności płuc wyrażaną jako % wartości należnej FVC w porównaniu do pacjentów leczonych placebo. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme odległość przemierzana pieszo w czasie 6 minut wydłużyła się o 15,0 metrów (mediana), a u pacjentów leczonych placebo skróciła się o 7,5 metra (mediana), co wskazuje na istotny statystycznie wynik leczenia produktem leczniczym Myozyme w porównaniu do placebo (p = 0,0283).

% wartości należnej FVC zmienił się o 0,0 (mediana) w przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme i zmniejszył o 3% (mediana) w przypadku pacjentów leczonych placebo, co wskazuje na statystycznie istotny wynik leczenia (p = 0,0026). Wyniki przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych: wyniki oceniające skuteczność w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
Odległość w 6-minutowym teście marszu (metry)			
Wartości wyjściowe przed leczeniem	Średnia ± SD Mediana	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Tydzień 78/Ostatnia obserwacja	Średnia ± SD Mediana	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Zmiana od wartości wyjściowych do tygodnia 78/ostatniej obserwacji*	Średnia ± SD Mediana	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Test Wilcozona-Manna-Whitneya	Wartość p	0,0283	
Natężona pojemność życiowa (FVC) (Procent wartości należnej)			

Wartości wyjściowe przed leczeniem	Średnia ± SD Mediana	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Tydzień 78/Ostatnia obserwacja	Średnia ± SD Mediana	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Zmiana od wartości wyjściowych do tygodnia 78/ostatniej obserwacji*	Średnia ± SD Mediana	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Test Wilcoxon-Manna-Whitneya	Wartość p	0,0026	
*Z analizy wykluczono jednego pacjenta, u którego nie otrzymano danych innych niż wyjściowe.			

Późna postać choroby Pompego; inne badania kliniczne i analizy

Przeprowadzono cztery niezależne, otwarte, jednoramienne badania z produktem leczniczym

Myozyme zainicjowane przez badaczy:

- jedno badanie w Holandii z udziałem 102 pacjentów z późną postacią choroby ze średnim okresem obserwacyjnym wynoszącym 5 lat (60 miesięcy);
- jedno badanie we Włoszech z udziałem 74 pacjentów z późną postacią choroby z 48 miesięcznym okresem obserwacyjnym;
- jedno badanie w Niemczech z udziałem 38 pacjentów z późną postacią choroby z 36 miesięcznym okresem obserwacyjnym;
- jedno badanie w Holandii z udziałem 69 pacjentów z późną postacią choroby ze średnim okresem obserwacyjnym wynoszącym 23 miesiące.

Te cztery badania z produktem leczniczym Myozyme wskazują na stabilizację lub poprawę czynności ruchowych oraz stabilizację czynności płuc do 5 lat w badaniu przeprowadzonym w Holandii z udziałem 102 pacjentów z późną postacią choroby.

W powyżej opisanym badaniu u 69 pacjentów z późną postacią choroby w Holandii, produkt leczniczy Myozyme wykazał poprawę siły mięśniowej. Jednak czynność mięśni uległa poprawie jedynie u pacjentów którzy nie korzystali z wózków inwalidzkich, oraz u osób z mniej nasilonym osłabieniem mięśni.

Poprawę siły mięśni do 5 lat potwierdzono w badaniu przeprowadzonym w Holandii z udziałem 102 pacjentów z późną postacią choroby.

W dwóch dodatkowych otwartych badaniach klinicznych produktu leczniczego Myozyme z 24 miesięcznym okresem kontrolnym, dziesięciu pacjentów z ciężką, późną postacią choroby Pompego (umiarkowane do ciężkiego upośledzenie motoryczne i wentylacja wspomagana) wykazywało zmienną odpowiedź pod względem czynności ruchowych oraz oddechowych, głównie w postaci umiarkowanej poprawy w porównaniu z ich początkową znaczną utratą czynności ruchowych i oddechowych przed rozpoczęciem leczenia (AGLU03105, AGLU041107).

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Myozyme oceniano w otwartym badaniu klinicznym u 5 pacjentów z późną chorobą Pompego w wieku od 5 do 15 lat w chwili rozpoczęcia leczenia (AGLU02804). Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Myozyme w dawce 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przez 26 tygodni. Wszyscy pacjenci byli leczeni ambulatoryjnie i wszyscy, z wyjątkiem jednego, nie wymagali żadnej formy wspomaganie oddechu (1 pacjent wymagał nieinwazyjnej wentylacji w godzinach nocnych). Z trzech pacjentów, u których w trakcie wizyty skriningowej/początkowej rozpoznano znaczne zajęcie płuc (procentową przewidywaną nasiloną pojemność wydechową w pozycji siedzącej w zakresie od 58–67%), dwóch prezentowało wyraźną poprawę kliniczną w zakresie FVC (+11,5% i +16,0%) w pozycji siedzącej w 26. tygodniu. Ocena czynności motorycznych dała różne wyniki.

Dziesięciu pacjentów z zaawansowaną późną postacią choroby Pompego (tj. osoby używające wózka inwalidzkiego – 10/10 i zależne od respiratora – 9/10) w wieku 9–54 lat było leczonych w programach rozszerzonego dostępu z zastosowaniem alglukozydazy alfa w dawce 20–40 mg/kg mc. raz na dwa

tygodnie przez różne okresy: od 6 miesięcy do 2,5 roku. Korzyści w zakresie funkcjonowania układu oddechowego, jakie obserwowane były u tych pacjentów, obejmowały istotną klinicznie poprawę FVC o 35% u jednego pacjenta i istotne zmniejszenie wymaganej liczby godzin wentylacji u 2 pacjentów. Korzyści leczenia w zakresie czynności ruchowych, obejmujące odzyskanie zdolności motorycznych, obserwowano u kilku pacjentów. Tylko jeden pacjent nie wymagał dalszego używania wózka inwalidzkiego. W tej grupie pacjentów także obserwowano zmienną odpowiedź w zakresie czynności motorycznej.

Późna postać choroby Pompego; samoocena wyników leczenia dokonywana przez pacjenta

W ankiecie dotyczącej choroby Pompego, International Pompe Association (IPA)/Erasmus Medical Center (Holandia), oceniano wpływ produktu leczniczego Myozyme na różne wyniki pacjentów zbierane corocznie:

- Produkt leczniczy Myozyme znacząco zmniejszył ryzyko bycia zależnym od używania wózka inwalidzkiego: w dowolnym momencie podczas obserwacji bycie zależnym od używania wózka inwalidzkiego było mniej prawdopodobne u pacjentów z późną postacią choroby Pompego (ang. *Late-onset Pompe disease*, LOPD), którzy byli leczeni niż u pacjentów nieleczonych (współczynnik ryzyka: 0,36; 95% CI: 0,17; 0,75 w badaniu z udziałem 198 kwalifikujących się pacjentów z medianą obserwacji wynoszącą 5 lat). W tym badaniu nie wykazano wpływu na wspomaganie oddychania.
- Po 3 latach leczenia produktem leczniczym Myozyme u 163 dorosłych pacjentów średni wynik w skali ciężkości zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*, FSS) poprawił się istotnie o 0,13 punktu rocznie ($p < 0,001$), co wskazuje, że leczenie pomogło zmniejszyć zmęczenie w tym badaniu. Przed leczeniem produktem leczniczym Myozyme (mediana czasu obserwacji 4 lata) średni wynik FSS był stabilny i wynosił około 5,3 punktu.
- Produkt leczniczy Myozyme zapewnił poprawę i stabilizację jakości życia zależnej od stanu zdrowia oraz uczestnictwa w życiu społecznym w badaniu u 174 dorosłych pacjentów z medianą okresu obserwacji wynoszącą 4 lata (zakres 0,5-8) zarówno przed, jak i w trakcie leczenia.
 - Po zmniejszeniu się przed leczeniem (-0,73 punktu na rok (sp/r); 95% CI: -1,07, -0,39), pomiar sumarycznej komponenty fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) w kwestionariuszu SF36 wykazał, że nastąpiła poprawa w ciągu pierwszych 2 lat leczenia produktem leczniczym Myozyme (1,49 sp/r; 95% CI: 0,76, 2,21), która następnie pozostawała stabilna.
 - Po zmniejszeniu się przed leczeniem (-0,49 sp/rok; 95% CI: -0,64, -0,34), skala Rotterdam Handicap Scale (RHS) ustabilizowała się pod wpływem leczenia produktem leczniczym Myozyme (-0,02 sp/rok; 95% CI: -0,17, 0,13).

Ostatecznie, w 5-letnim badaniu prospektywnym przeprowadzonym w Holandii z udziałem 102 dorosłych pacjentów z LOPD, wpływ leczenia produktem leczniczym Myozyme na codzienne czynności życiowe mierzono za pomocą skali Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT). W porównaniu do wartości wyjściowej, wynik R-PACT poprawił się o 3,6 punktu procentowego ($p = 0,004$) po 5 latach leczenia, co wskazuje na korzyść ze stosowania produktu leczniczego Myozyme u tych pacjentów.

Rejestr choroby Pompego

Zachęca się lekarzy i pracowników ochrony zdrowia do zgłaszania pacjentów z chorobą Pompego do Rejestru znajdującego się na stronie www.PompeRegistry.com. W Rejestrze tym dane pacjentów są gromadzone anonimowo. Celem „Rejestru choroby Pompego” jest przyczynianie się do poszerzenia wiedzy o chorobie Pompego i monitorowanie reakcji pacjentów na enzymatyczną terapię zastępczą w podstawowym celu, jakim jest osiągnięcie poprawy stanu klinicznego tych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Postać wczesna choroby Pompego

W podstawowym badaniu klinicznym obejmującym 18 pacjentów, właściwości farmakokinetyczne alglukozydazy alfa oceniano u 15 pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego (wszyscy w wieku poniżej 6 miesięcy w chwili rozpoczęcia leczenia), którym podawano dawkę 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. alglukozydazy alfa w postaci infuzji trwającej odpowiednio 4 do 6,5 godziny.

Dystrybucja i eliminacja

Po pierwszym i szóstym wlewie produktu leczniczego Myozyme średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło od 178,2 do 263,7 $\mu\text{g/ml}$ odpowiednio dla dawki 20 mg/kg mc. i 40 mg/kg mc. Średnie pole pod krzywą stężenie w osoczu – czas (AUC_{∞}) wynosiło od 977,5 do 1 872,5 $\bullet\text{g/h/ml}$ dla grup otrzymujących dawki 20 mg/kg mc. i 40 mg/kg mc. Średni klirens osoczowy (CL) wynosił 21,4 ml/h/kg, a średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosiła 66,2 ml/kg dla obu grup dawkowania z niewielką zmiennością osobniczą – odpowiednio 15% i 11%. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 2,75 godziny w obu grupach dawkowania.

Liniowość lub nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne były proporcjonalne do dawki i niezmiennie w czasie.

Właściwości farmakokinetyczne alglukozydazy alfa badano także w innym badaniu obejmującym 21 pacjentów z wczesną chorobą Pompego (wszyscy w wieku od 6 miesięcy do 3,5 roku w chwili rozpoczęcia leczenia), którzy otrzymywali alglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg mc. U 12 pacjentów, których dane otrzymano, wartości AUC_{∞} i C_{max} były w przybliżeniu równe wartościom otrzymanym dla dawki 20 mg/kg mc. w badaniu podstawowym. Wartość $t_{1/2}$ wynosząca w przybliżeniu 2–3 godziny była także podobna w tej grupie pacjentów.

Postać późna choroby Pompego

Właściwości farmakokinetyczne alglukozydazy alfa oceniano w badaniu obejmującym 5 pacjentów z późną postacią choroby Pompego w wieku od 6–15 lat, którzy otrzymywali alglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie. Nie obserwowano różnic w profilu farmakokinetycznym alglukozydazy alfa u tych nastoletnich pacjentów z późną postacią choroby w porównaniu do pacjentów z postacią wczesną.

Farmakokinetykę alglukozydazy alfa przebadano w analizie populacyjnej 32 pacjentów z późną postacią choroby Pompego w wieku od 21 do 70 lat z badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, którzy otrzymywali produkt leczniczy Myozyme w dawce 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. Wartości AUC_{∞} i C_{max} były zbliżone w czasie wizyt przeprowadzanych w tygodniu 0, 12 i 52, co wskazuje, że farmakokinetyka alglukozydazy alfa nie była zależna od czasu (Tabela 5).

Dystrybucja i eliminacja

Tabela 5 Właściwości farmakokinetyczne alglukozydazy alfa po podaniu pojedynczej dawki po 12 i 52 tygodniu leczenia

Zmienna	Tydzień 0	Tydzień 12	Tydzień 52
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 \pm 106	349 \pm 79	370 \pm 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\bullet\text{h/ml}$)	2672 \pm 1140	2387 \pm 555	2700 \pm 1000
Cl (ml/h/kg)	8,1 \pm 1,8	8,9 \pm 2,3	8,2 \pm 2,4
V_{ss} (ml/kg)	904 \pm 1158	919 \pm 1154	896 \pm 1154
Efektywny okres półtrwania (h)	2,4 \pm 0,4	2,4 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4

Nie udowodniono, że przeciwciała IgG przeciwko alglukozydazie alfa miały wpływ na farmakokinetykę. U 5 pacjentów, u których testy wykazały zahamowanie komórkowego wychwytu enzymu odnotowano większą wartość klirensu i mniejszą wartość AUC_{∞} i C_{max} . Jednak nie

stwierdzono oczywistego związku pomiędzy zahamowaniem wychwytu a pierwszorzędownymi wynikami skuteczności (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie stwierdzono istotnych zaburzeń rozwoju w okresie zarodkowym i płodowym w badaniu u zarodków i płodów myszy i królików ani nie obserwowano istotnych zaburzeń w badaniu płodności i wczesnego okresu zarodkowego u myszy. W badaniu okresu rozwojowego u zarodków i płodów królików po podaniu produktu leczniczego Myozyme (10–40 mg/kg mc./dobę) w skojarzeniu z difenhydraminą stwierdzono, związaną z leczeniem, większą częstość występowania poronień i porodów przedwczesnych. Ze względu na obserwowane istotne zmniejszenie spożycia pokarmu naturalnego i przyrostu masy ciała to działanie przypisano po części działaniom toksycznym na samice.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Sodu diwodorofosforan jednowodny (E339)
Disodu fosforan siedmiowodny (E339)
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu zaleca się bezpośrednie wykorzystanie, jednakże stabilność chemiczna i biologiczna w trakcie używania została wykazana dla okresu 24-godzinnego w temperaturze od 2°C do 8°C podczas przechowywania produktu leczniczego w miejscu chronionym przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

50 mg proszku w fiolce ze szkła typu 1 z korkiem z silikonizowanego butylu, aluminiowym kapsłem zabezpieczającym oraz zrywalnym wieczkiem z plastiku. Opakowania zawierają 1, 10 lub 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Myozyme musi być rozpuszczony w wodzie do wstrzykiwań, następnie rozcieńczony roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) i podany w postaci infuzji dożylniej. Rozpuszczenie i rozcieńczenie należy wykonywać w warunkach jałowych, zgodnie z zasadami dobrej praktyki.

Ze względu na naturę białkową produktu w rozpuszczonym roztworze i docelowych workach do infuzji mogą powstawać cząstki stałe. Dlatego podczas podawania należy stosować wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 mikrona i niskiej zdolności wiązania białek. Wykazano, że zastosowanie wbudowanego filtra o średnicy porów 0,2 mikrona usuwa widoczne cząstki stałe i nie wpływa na istotną utratę białek lub ich aktywności.

Należy wyliczyć liczbę fiolek przeznaczonych do rozpuszczania na podstawie indywidualnego schematu dawkowania dla danego pacjenta (mg/kg mc.) i wyjąć potrzebną liczbę fiolek z lodówki, aby osiągnęły temperaturę pokojową (około 30 minut). Każda fiolka produktu leczniczego Myozyme przeznaczona jest do jednorazowego użytku.

Wykonywać w warunkach aseptycznych.

Odtworzenie

Do każdej fiołki zawierającej 50 mg produktu leczniczego Myozyme należy dodać 10,3 ml wody do wstrzykiwań. Wodę do wstrzykiwań należy dodawać powoli kroplami po ściance fiołki, nie bezpośrednio na liofilizowaną masę. Delikatnie przechylić i obrócić każdą fiołkę. Nie odwracać, nie wirować i nie wstrząsać fiołki. Przygotowany koncentrat o objętości 10,5 ml zawiera 5 mg enzymu w 1 ml i jest przezroczystym, bezbarwnym lub bladożółtym roztworem, który może zawierać cząstki stałe w postaci cienkich białych nitek lub przezroczystych włókienek.

Należy sprawdzić przygotowany koncentrat w każdej fiołce, czy nie zawiera jakichkolwiek cząstek stałych lub czy nie zmienił barwy. Jeżeli podczas bezpośredniej kontroli zauważone zostaną cząstki stałe inne niż opisane powyżej lub zmieni się barwa roztworu, nie należy używać koncentratu. Odczyn pH przygotowanego roztworu wynosi około 6,2.

Po przygotowaniu koncentratu w fiołkach zaleca się jego natychmiastowe rozcieńczenie (patrz poniżej).

Rozcieńczenie

Przygotowany w ten sposób 1 ml roztworu zawiera 5 mg alglukozydazy alfa. Z każdej fiołki należy pobrać do 10,0 ml (co odpowiada 50 mg) przygotowanego roztworu. Następnie wykonać dalsze rozcieńczenie według następującego schematu:

Z każdej fiołki należy powoli pobrać przygotowany roztwór aż do otrzymania objętości zawierającej dawkę dla danego pacjenta. Zalecane stężenie końcowe alglukozydazy w worku do infuzji wynosi od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Z worków należy usunąć powietrze.

Następnie należy usunąć odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), która zostanie zastąpiona przygotowanym roztworem produktu leczniczego Myozyme. Powoli wstrzyknąć przygotowany koncentrat produktu leczniczego Myozyme bezpośrednio do roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%). Delikatnie odwrócić lub masować worek, aby wymieszać rozcieńczony roztwór. Nie wstrząsać i nie wykonywać nadmiernych ruchów workiem.

Roztwór do infuzji należy podać natychmiast po przygotowaniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/333/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 29 marca 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 marca 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2020

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.