

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MYOZYME 50 mg IV infüzyonluk konsantre çözelti hazırlamak için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir MYOZYME flakonu 50 mg alglukosidaz alfa içerir.

Sulandırıldıktan sonra, çözelti 5 mg/mL alglukosidaz alfa* içerir ve seyreltmeden sonra konsantrasyon 0,5 mg ila 4 mg/mL arasında değişir.

*İnsan asit alfa-glukosidaz, rekombinant DNA teknolojisiyle Çin hamsteri over hücrelerinde (CHO) üretilmektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum fosfat monobazik monohidrat 31,2 mg

Sodyum fosfat dibazik heptahidrat 9,9 mg

Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk konsantre çözelti için toz
Beyaz ila beyazımsı toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MYOZYME, Pompe hastalığı (asit alfa-glukosidaz eksikliği) teşhisi konmuş hastalarda uzun süreli enzim replasman tedavisinde (ERT) endikedir.

MYOZYME, her yaştan yetişkinler ve pediyatrik hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:

MYOZYME tedavisi, Pompe hastalığı veya diğer kalıtsal metabolik ya da nöromusküler hastalıkların tedavisinde deneyimli olan doktorlar tarafından takip edilmelidir.

Önerilen alglukosidaz alfa doz rejimi, vücut ağırlığının 20 mg/kg'ı dozunda, her 2 haftada bir kez uygulamadır.

Hastanın tedaviye yanıtı, hastalığın tüm klinik belirtilerinin kapsamlı değerlendirmesiyle düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

MYOZYME, intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır.

İnfüzyonlar aşamalı olarak artırılarak uygulanmalıdır. İnfüzyonun 1 mg/kg/saat hızında başlatılması, eğer infüzyonla ilişkili reaksiyon (IAR) belirtisi görülüyorsa maksimum hız sınırı olan 7 mg/kg/saat hızına ulaşılan kadar her 30 dakikada bir kademeli olarak 2 mg/kg/saat artırılması önerilmektedir. IAR'lar Bölüm 4.8'de tanımlanmaktadır.

Tıbbi ürünün uygulanmasından önce sulandırılması ve seyreltilmesiyle ilgili talimatlar için, bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

MYOZYME'in böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır ve bu hastalar için özel bir doz rejimi önerisinde bulunulamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

MYOZYME her yaştan pediyatrik hastaya veya yaşlı hastalara uygulandığında özel hususlara dikkat edilmesi gerektiğine dair bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

MYOZYME her yaştan pediyatrik hastaya veya yaşlı hastalara uygulandığında özel hususlara dikkat edilmesi gerektiğine dair bir veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Hastanın yeniden ilaç tedavisi başarısız olduğunda, etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hayatı tehdit edici boyutlarda aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyon) (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık /Anafilaktik reaksiyonlar

İnfanil-başlangıçlı ve geç-başlangıçlı hastalarda MYOZYME infüzyonları sırasında anafilaktik şokun da içinde bulunduğu ciddi ve yaşamı tehdit edici anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İnfüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyon potansiyeli olduğu için, MYOZYME uygulaması sırasında kardiyopulmoner canlandırma ekipmanını da içeren uygun tıbbi destek önlemleri hazır bulundurulmalıdır. Eğer şiddetli aşırı duyarlılık ya da anafilaktik reaksiyon gerçekleşirse, MYOZYME infüzyonunun derhal kesilmesi değerlendirilmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır. Anafilaktik reaksiyonların acil tedavisi için geçerli olan tıbbi standartlar izlenmelidir.

İnfüzyonla ilişkili Reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda, MYOZYME ile tedavi edilen hastalardan infanil-başlangıçlı hastaların yaklaşık olarak yarısında, geç-başlangıçlı hastaların ise % 28'inde infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IAR) gelişmiştir. IAR, infüzyon sırasında ya da infüzyonu takip eden saatlerde gerçekleşen tüm advers olaylar olarak tanımlanmaktadır. Bazı reaksiyonlar şiddetlidir (bkz. Bölüm 4.8). Yüksek dozla (40 mg/kg) tedavi edilen infanil-başlangıçlı hastalarda IAR

sırasında daha fazla semptom görülme eğilimi olduğu gözlenmiştir. Yüksek Ig-G titreleri belirlenen infantil başlangıçlı hastaların daha sık IAR gelişimi açısından daha yüksek riskte olduğu görülmektedir. Ancak IAR'ler antikor titrelerinden bağımsız olarak meydana gelmiştir. Akut hastalıkları (örn. pnömoni, sepsis) olan hastalarda MYOZYME infüzyonu sırasında IAR gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. MYOZYME uygulanmadan önce hastanın klinik durumu dikkatli bir değerlendirmeden geçirilmelidir. Hastalar yakından izlenmeli ve tüm IAR'lar, gecikmiş reaksiyonlar ve olası immünolojik reaksiyonlar ruhsat sahibine bildirilmelidir.

IAR (ve özellikle anafilaktik reaksiyonlar) görülen hastalara yeniden MYOZYME uygulanacağı zaman dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8). Hafif ve geçici etkiler tıbbi tedavi ya da infüzyonun durdurulmasını gerektirmeyebilir. Çoğu reaksiyonlar infüzyon hızının azaltılması, infüzyonun geçici olarak durdurulması ya da genellikle oral antihistaminik ve/veya antipiretik ve/veya kortikosteroidlerle ön-tedavi uygulamasıyla etkili olarak idare edilmiştir. IAR'lar MYOZYME infüzyonu sırasında ya da genellikle infüzyondan sonraki 2 saat içinde herhangi bir anda gelişebilir ve yüksek infüzyon hızlarında IAR gelişme olasılığı daha yüksektir.

İleri Pompe hastası bireylerin kardiyak ve respiratuvar fonksiyonları bozulmuş olabilir ve bu nedenle bu hastaların infüzyonla ilişkili reaksiyonlardan şiddetli komplikasyon geliştirme riski daha fazladır. Bu nedenle, bu hastalar MYOZYME uygulaması sırasında daha yakından izlenmelidir.

İmmünojenite

IgG antikor oluşumunun güvenilirlik ve etkililik üzerindeki etkisi, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde değerlendirilmiştir. Klinik çalışmalarda, hastaların çoğunda alglukosidaz alfaya karşı IgG antikor gelişmiştir ve serokonversiyon tipik olarak tedaviden sonraki 3 ay içinde meydana gelmiştir. Bu nedenle , MYOZYME ile tedavi gören hastaların çoğunda IgG antikorlarının gelişmesi beklenmektedir. Genel olarak, IAR'lerin başlangıcı ile IgG antikor oluşumunun zamanı arasında bir korelasyon gözlenmemiştir. IAR'ler tüm antikor titre seviyelerinde ortaya çıkabilir, ancak daha yüksek IgG antikor titreleri ile daha sık IAR'lere yönelik bir eğilim gözlemlenmiştir. Etkililik üzerindeki klinik etki çok faktörlüdür ancak yüksek ve sürekli IgG antikor titrelerinin gelişimi katkı sağlayan bir etkidir.

IOPD ile ilgili olarak, daha yüksek dozla (40 mg/kg) tedavi edilen hastalarında daha yüksek IgG antikor titreleri geliştirme eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Ayrıca Çapraz Reaktif İmmünolojik Materyal (CRIM) durumunun immünojenite ve hastaların enzim replasman tedavilerine verdiği yanıtlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hiçbir endojen enzimin tespit edilmediğini gösteren negatif CRIM durumu, yüksek ve sürekli IgG antikor titreleri geliştirmek için bir risk faktörüdür. Bu risk CRIM negatif hastalarda CRIM pozitif hastalara göre daha yüksektir ve kötü sonuçlara katkıda bulunan bir faktördür. Ancak, yüksek ve sürekli IgG antikor titreleri, genellikle çok düşük endojen enzim seviyelerine sahip sınırlı sayıda CRIM-pozitif hastalarda da görülmüştür..

LOPD hastaları açısından, çoğunlukta antikor titreleri zaman içinde stabilize olmuştur veya azalma göstermiştir. Yüksek ve sürekli IgG antikor titreleri gelişimi LOPD hastalarında nadir gözlenmektedir. Bu nedenle, LOPD hastalarında IgG antikorlarının etkisi daha sınırlıdır. CRIM (-) hastalarda tedaviye başlanmadan bir branş doktoruna başvurulmalıdır.

IgG antikor titreleri klinik fenotipe göre izlenmelidir. İlk infüzyondan önce temel serum numunesinin toplanması şiddetle önerilmektedir. IOPD hastaları için, tedavinin ilk yılı

boyunca düzenli izleme (örneğin: Her 3 ayda bir) ve klinik sonuçlara ve antikor titre düzeyine bağlı olarak sonraki izleme önerilmektedir. LOPD hastaları için antikor gelişimi 6 ay içinde değerlendirilmeli ve güvenlik ve etkinlik değerlendirmelerine dayanarak klinik olarak gerekli görüldüğü şekilde daha sonraki takip yapılmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşayan hastalar ayrıca alglukosidaz alfaya ve diğer anafilaksi araçlarına karşı IgE antikorları açısından da test edilebilir. Alglukosidaz alfaya IgE antikor geliştiren hastaların, MYOZYME tekrar uygulandığında IAR geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle , bu hastalar MYOZYME uygulaması sırasında daha yakından izlenmelidir. Bazı IgE-pozitif hastalarda, daha düşük başlangıç dozu ve daha yavaş bir infüzyon uygulanarak MYOZYME başarılı bir şekilde tekrar kullanılmış ve yakın klinik gözetim altında MYOZYME tedavisine devam edilmiştir.

İmmün aracılı reaksiyonlar

Alglukosidaz alfa ile olasılıkla immün aracılı olan şiddetli kütanöz reaksiyonlar bildirilmiştir; bu reaksiyonlar arasında ülseratif ve nekrotizan deri lezyonları bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.8). Alglukosidaz alfa ile tedavi edilen ve yüksek IgG antikor titreleri olan ($\geq 102,4$) birkaç Pompe hastasında nefrotik sendrom gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastalarda yapılan renal biyopside immün kompleks birikimi görülmüştür. Hastalar tedaviye ara verildikten sonra düzelmiştir. Bu nedenle, IgG antikor titreleri yüksek olan hastalarda periyodik olarak idrar analizi yapılması önerilmektedir.

Hastalar alglukosidaz alfa alırken deri ve diğer organları tutan sistemik immün aracılı reaksiyonlarla ilgili bulgu ve belirtiler açısından izlenmelidir. Eğer immün aracılı reaksiyon gerçekleşirse, alglukosidaz alfa uygulamasının kesilmesi değerlendirilmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır. İmmün aracılı reaksiyondan sonra alglukosidaz alfanın tekrar uygulanmasının risk ve yararları değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda bu ilaç başarıyla tekrar uygulanmış ve yakın klinik gözetim altında alglukosidaz alfa tedavisine devam edilmiştir.

İmmünomodülasyon

Klinik çalışmalardan elde edilen immünojenite verileri ve infantil başlangıçlı CRIM-negatif hastalara (IOPD) yönelik yayınlanan literatür, alglukosidaz alfa tedavisi almamış hastalara immün tolerans indüksiyonu (ITI) rejimi uygulanmasının (profilaktik ITI), alglukosidaz alfaya karşı Yüksek Uzun Süreli Antikor Titresi (HSAT) oluşumunun azaltılması veya önlenmesinde etkili olabileceğine işaret etmektedir. İnhibe edici aktivitesi olan veya olmayan, HSAT bulunan az sayıda hastadan elde edilen veriler sınırlı ITI tedavi etkisi göstermiştir. Hastalığı daha düşük evrede olan, daha genç hastalarda HSAT gelişmeden profilaktik ITI protokolü ile daha iyi tedavi sonuçları gözlemlenmiştir. Bu durum ITI'nın erken başlatılması ile daha iyi klinik sonuçlara ulaşılabilmesine işaret etmektedir. ITI rejimlerinin hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 5.1)

Pompe hastalarında hastalığın solunum kasları üzerindeki progresif etkisi nedeniyle respiratuvar enfeksiyon riski mevcuttur. İmmünosupresif ajanlarla tedavi edilen Pompe hastaları, şiddetli enfeksiyonların gelişmesi açısından çok daha yüksek risk altındadır ve bu konuda tetikte olunması tavsiye edilmektedir. Bu hastaların bazılarında fatal ve yaşamı tehdit edici respiratuvar enfeksiyon görülmüştür.

Bu tıbbi ürün her 50 mg'ında 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Rekombinant insan proteini olması nedeniyle alglukosidaz alfanın sitokrom P450 aracılı ilaç-ilaç etkileşimi göstermesi beklenmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda alglukosidaz alfa'nın kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. MYOZYME gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

MYOZYME, kadının klinik durumu alglukosidaz alfa ile tedaviyi gerektirmediği sürece gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Alglukosidaz alfa'nın anne sütüne geçişinin düşük olması ve zayıf biyoyararlanımı nedeniyle emzirilen bebeklerde klinik etki beklenmez. Bu nedenle, MYOZYME ile tedavi sırasında emzirme değerlendirilebilir. Emzirilen yeni doğanlar/bebekler için bir risk göz ardı edilmemelidir. Emzirmenin gelişimsel ve sağlıkla ilgili yararları, annenin MYOZYME'e olan klinik ihtiyacı ve MYOZYME nedeniyle oluşabilecek herhangi bir potansiyel advers etki veya altta yatan maternal durum ile birlikte değerlendirilmelidir.

Önlem amaçlı olarak, tedaviden sonraki ilk 24 saat boyunca emzirmeye ara verilmesideğerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Alglukosidaz alfa'nın doğurganlık üzerindeki etkilerini değerlendirmek için sınırlı klinik veri bulunmaktadır . Klinik öncesi verilerde herhangi bir önemli advers bulgu saptanmamıştır. (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerle ilgili çalışmalar yapılmamıştır. İnfüzyonla ilişkili reaksiyon olarak baş dönmesi, uyku hali (uykuya eğilim), titreme ve hipotansiyon bildirildiği için, bu etki infüzyon gününde araç ve makine kullanma becerisini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

İnfan-tıl-başlangıçlı Pompe hastalığı

Klinik çalışmalarda, 39 infantil başlangıçlı hasta üç yıldan uzun süre MYOZYME ile tedavi edilmiştir (168 hafta, medyan 121 hafta; bkz. Bölüm 5.1). En az 2 hastada bildirilen advers reaksiyonlar, Tablo 1’de Sistem Organ Sınıfına göre listelenmiştir. Advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddetlidir ve neredeyse tümü infüzyon sırasında ya da infüzyondan sonraki 2 saat içinde gerçekleşmiştir (infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, IAR). Ürtiker, raller, taşikardi, oksijen saturasyonunda azalma, bronkospazm, takipne, periorbital ödem ve hipertansiyonu içeren ciddi infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir.

Geç-başlangıçlı Pompe hastalığı

78 hafta süren bir plasebo kontrollü çalışmada, yaşları 10 ile 70 arasında değişen 90 geç başlangıçlı Pompe hastası, 2:1 oranında randomize edilerek MYOZYME ya da plasebo ile tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Genel olarak, advers reaksiyon ve ciddi advers reaksiyon geliştiren hastaların sayısı iki grupta benzerdir. En sık görülen advers reaksiyonlar IAR’lardır. MYOZYME grubunda plasebo grubuna göre biraz daha fazla hasta IAR geliştirmiştir (% 28’e % 23). Bu reaksiyonların büyük bölümü ciddi değildir, hafif ila orta şiddetlidir ve kendiliğinden düzelmiştir. En az 2 hastada bildirilen advers reaksiyonlar, Tablo 1’de listelenmiştir. MYOZYME tedavisi gören 4 hastada bildirilen ciddi advers reaksiyonlar şunlardır: Anjiyoödem, göğüste rahatsızlık, boğazda baskı ve daralma hissi, kardiyak olmayan göğüs ağrısı ve supraventriküler taşikardi. Bu hastalardan 2’sinde reaksiyonlar IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.

Advers reaksiyonların tablosal listesi

Tablo 1: Advers reaksiyonlar (en az 2 hastada bildirilen) ve pazarlama sonrası ortamda, genişletilmiş erişim programlarında ve kontrolsüz klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar, Sistem Organ Sınıfına göre, sıklık kategorilerinde sunulmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmeyen (eldeki verilerle tahmin edilemeyen). Hasta popülasyonu küçük olduğu için, 2 hastada bildirilen advers reaksiyonlar ‘yaygın’ olarak sınıflandırılmıştır. Her sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır.

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon (önerilen terim düzeyi)		Ek advers reaksiyonlar ⁴
		İnfanıl başlangıçlı Pompe Hastalığı ¹	Geç başlangıçlı Pompe Hastalığı ²	İnfanıl ve geç başlangıçlı Pompe Hastalığı
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın		Aşırı duyarlılık	
Psikiyatrik hastalıkları	Yaygın	Ajitasyon		
	Bilinmiyor			Ajitasyon Huzursuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Tremor	Baş dönmesi Parestezi Bağ ağrısı ³	
	Bilinmiyor			Tremor Baş ağrısı Uyku hali Senkop Yanma hissi

Göz hastalıkları	Bilinmiyor			Konjunktivit
Kardiyak hastalıklar	Çok yaygın	Taşikardi		
	Yaygın	Siyanoz		
	Bilinmiyor			Kardiyak arrest Bradikardi Taşikardi Siyanoz Çarpıntı
Vasküler hastalıkları	Çok yaygın	Ateş basması		
	Yaygın	Hipertansiyon Solgunluk	Ateş basması	
	Bilinmiyor			Hipertansiyon Hipotansiyon Vazokonstriksiyon Solgunluk
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları	Çok yaygın	Takipne Öksürük		
	Yaygın		Boğazda baskı ve daralma hissi	
	Bilinmiyor			Respiratuvar arest Apne Respiratuvar distres Astım Bronkospazm Hırıltı Farenjiyal ödem Dispne Takipne Boğaz sıkılığı Boğaz tahrişi Boğazda baskı ve daralma hissi Stridor Öksürük Hipoksi
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Kusma		
	Yaygın	Öğürme Bulantı	İshal Kusma Bulantı ³	
	Bilinmiyor			Abdominal ağrı Öğürme Dispepsi Disfaji

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Ürtiker Döküntü		
	Yaygın	Eritem Makopapüler döküntü Maküler döküntü Papüler döküntü Prürit	Ürtiker Papüler döküntü Prürit Hiperhidroz	
	Bilinmiyor			Periorbital ödem Livedo reticularis Gözyaşında artış Döküntü Eritem Hiperhidroz Palmar eritem Geçici cilt rengi değişikliği Kabarcık
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın		Kas spazmları Kas seğirmesi Miyalji	
	Bilinmiyor			Artralji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Bilinmiyor			Nefrotik sendrom Proteinüri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Pireksi		
	Yaygın	İritabilite Ürperme	Pireksi Göğüste rahatsızlık hissi Periferik ödem Lokal şişme Halsizlik ³ Sıcaklık hissi	
	Bilinmiyor			Göğüs ağrısı Yüz ödemi Sıcaklık hissi Ateş Ürperme Göğüste rahatsızlık hissi İritabilite Periferik soğukluk Asteni Halsizlik Üşüme İnfüzyon bölgesinde ağrı İnfüzyon bölgesi reaksiyon

				İnfüzyon bölgesinde şişme İnfüzyon bölgesinde sertleşme İnfüzyon bölgesinde ekstremitasyon İnfüzyon bölgesinde eritem İnfüzyon bölgesinde ürtiker İnfüzyon bölgesinde kaşıntı (pruritus)
Araştırmalar	Çok yaygın	Oksijen saturasyonunda azalma		
	Yaygın	Kalp atım hızında artış Kan basıncında artma Vücut ısısında artma	Kan basıncında artma	
	Bilinmiyor			Oksijen saturasyonunda azalma Kalp atım hızında artma Kan basıncında düşme

¹ İki klinik çalışmada 39 İnfanıl başlangıçlı Pompe hastasında bildirilen reaksiyonlar.

² Plasebo kontrollü klinik çalışmada 60 geç başlangıçlı Pompe hastasında bildirilen reaksiyonlar.

³ Geç başlangıçlı Pompe hastalarında plasebo grubunda MYOZYME grubuna göre daha sık bildirilen reaksiyonlar.

⁴ Pazarlama sonrası, genişletilmiş erişim programları ve kontrolsüz klinik çalışmalardaki ek advers reaksiyonlar

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Klinik çalışmalarda ve rutin tedavi altındaki az sayıda hastada (< % 1), MYOZYME infüzyonu sırasında yaşamı destekleyici önlemler gerektiren anafilaktik şok ve/veya kardiyak arrest gelişmiştir. Reaksiyonlar genellikle infüzyonun başlamasından kısa süre sonra ortaya çıkmıştır. Hastalarda, esas olarak respiratuvar, kardiyovasküler, ödematöz ve/veya kütanöz belirti ve semptomlardan oluşan bir tablo gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Alglukosidaz alfa ile tedavi edilen bazı hastalarda infüzyondan sonra başlayan ve genellikle birkaç gün süren, gribe benzer hastalık ya da ateş, üşüme, miyalji, artralji, ağrı veya halsizlik gibi olayların kombinasyonunu içeren tekrarlayan reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Hastaların çoğunluğuna, düşük dozlar kullanılarak ve/veya antienflamatuvar ve/veya kortikosteroid ilaçlarla ön tedavi yapılarak başarılı bir şekilde tekrar alglukosidaz alfa uygulanmış ve yakın bir klinik gözetim altında tedaviye devam edilmiştir.

Orta-ağır şiddetli veya tekrarlayan IAR gelişen hastalarda, alglukosidaz alfaya özgü IgE antikorları araştırılmıştır; anafilaktik reaksiyon gelişenler dahil olmak üzere bazı hastalarda pozitif sonuç saptanmıştır.

Alglukosidaz alfa tedavisinde, olası immun aracılı nefrotik sendromun yanı sıra ülseratif ve nekrotizan deri lezyonları gibi lezyonları içeren şiddetli deri reaksiyonları da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Alglukosidaz alfanın doz aşımıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda, 40 mg/kg vücut ağırlığına kadar dozlar kullanılmıştır. IAR'ların önerilenden daha yüksek doz veya infüzyon hızlarında ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.4).

Belirtiler ve bulgular

İAR'lar bildirilmiştir, bunlara şunlar dahildir:

- siyanoz, taşikardi, çarpıntı
- hipoksi, dispne, öksürük
- baş dönmesi, baş ağrısı, disguzi
- hipertansiyon, kızarma
- dil ödemi, kusma, ishal, mide bulantısı
- göğüs ağrısı, göğüs rahatsızlığı, nefes darlığı , ateş, titreme, üşüme, infüzyon bölgesinde eritem
- miyalji
- eritem

Yönetim

Doz aşımı durumunda, infüzyon hızı azaltılmalı veya infüzyon geçici olarak kesilmelidir. Alglukosidaz alfa doz aşımı için bilinen spesifik bir antidot yoktur. Hasta, herhangi bir yan etki belirtisi veya semptomu açısından izlenmelidir ve gerekirse uygun semptomatik tedavi derhal uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri, enzimler
ATC kodu: A16AB07

Pompe hastalığı

Pompe hastalığı, nadir, progresif ve fatal bir metabolik miyopatidir ve dünyadaki tahmini insidansı 40.000 doğumda 1 vakadır. Pompe hastalığının diğer adları arasında, Glikojen Depo Hastalığı Tip 2 (GSDII), Asit Maltaz Eksikliği (AMD) ve Glikojenoz Tip 2 bulunmaktadır. Pompe hastalığı doğal olarak oluşan bir lizozomal hidrolaz olan ve lizozomal glikojeni glikoza

dönüştüren asit α -glukosidazın (GAA) eksikliğinden kaynaklandığı için, lizozomal depo hastalıkları sınıfındadır. Bu enzimin eksikliği, özellikle kardiyak, respiratuvar ve iskelet kasları olmak üzere çeşitli dokularda glikojen birikimine neden olmakta ve hipertrofik kardiyomiyopati ve respiratuvar fonksiyonun bozulması gibi progresif kas güçsüzlüklerinin gelişmesine yol açmaktadır.

Pompe hastalığının klinik görünümü, hızlı ilerleyen infantil başlangıçlı form (Pompe hastalığının semptomları genellikle hastanın yaşamının ilk yılında başlamakta ve öngörülen yaşam süresi çok kısa olmaktadır) ile daha yavaş ilerleyen geç başlangıçlı form aralığında bir hastalık spektrumu olarak tanımlanabilir.

Pompe hastalığının infantil başlangıçlı formu, kalp ve iskelet kaslarında çok fazla (masif) miktarlarda glikojen birikmesiyle ve bunun hızla ilerleyen kardiyomiyopati, yaygın kas güçsüzlüğü ve hipotoniye yol açmasıyla karakterizedir. Motor gelişim genellikle tamamen durmaktadır ya da motor gelişim basamaklarına ulaşılsa da, sonrasında kaybedilmektedir. Ölüm tipik olarak bir yaşından önce kardiyak ve/veya respiratuvar yetmezlik nedeniyle gerçekleşmektedir.

İnfanıl başlangıçlı Pompe hastaları (N=168) üzerinde yapılan retrospektif hastalık seyri çalışmasında, semptomların başladığı medyan yaş 2 ay, medyan ölüm yaşı 9 aydır. 12 ay, 24 ay ve 36 ay için Kaplan-Meier hayatta kalma oranları sırasıyla % 26, % 9 ve % 7'dir.

İnfanıl başlangıçlı Pompe hastalığının tipik olmayan ve daha yavaş ilerleyen formu da bildirilmiştir. Daha az şiddetli kardiyomiyopati ve buna bağlı olarak daha uzun yaşam süresiyle karakterizedir.

Pompe hastalığının geç başlangıçlı formu, bebeklik, çocukluk, ergenlik ve hatta yetişkinlik döneminde ortaya çıkmakta ve infantil başlangıçlı formdan çok daha yavaş ilerlemektedir. Genellikle, kardiyomiyopati gelişiminin önüne geçmek için yeterli GAA etkinliği bulunmasıyla karakterizedir; ancak, geç başlangıçlı Pompe hastalarının yaklaşık % 4'ünde belli bir ölçüde kardiyak tutulum olduğu bildirilmiştir.

Geç başlangıçlı Pompe hastalarında tipik olarak progresif miyopati bulunmaktadır ; miyopati belirgin olarak pelvik ve omuz kemiklerinde destek işlevli proksimal kaslarda bulunmaktadır ve çeşitli derecelerdeki respiratuvar tutulum son noktada ileri derecede yetmezlik ve/veya ventilasyon desteğine gereksinime yol açmaktadır. Hastalığın seyrinin zamanlaması çok değişkendir ve öngörülemezdir; bazı hastalar iskelet ve respiratuvar kas işlevlerinde hızlı gerileme nedeniyle ambulasyon kaybı ve respiratuvar yetmezlik gösterirken, bazı hastalar daha yavaş ilerlemekte, diğer bazı hastalar ise iskelet ve respiratuvar kas tutulumunun ilerlemesinde farklılık göstermektedir.

Etki mekanizması:

MYOZYME'in lizozomal GAA etkinliğini geri getirerek, kardiyak ve iskelet kas işlevlerini (respiratuvar kaslar dahil) stabilize edeceği ya da geri getireceği ileri sürülmektedir. Kan-beyin engeli etkisi ve enzimin büyüklüğü nedeniyle, alglukosidaz alfanın merkezi sinir sistemine geçmesi olasılığı düşüktür.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

İnfanıl başlangıçlı Pompe hastalığı; 6 aylık ya da daha küçük hastalarda klinik çalışma

MYOZYME'in güvenilirlik ve etkililiği, tedavi başlangıcında 6 aylık ya da daha küçük olan ventilasyon desteği almamış 18 infantil başlangıçlı hasta üzerinde pivotal, randomize, açık etiketli, hastalığın seyrinin kontrol edildiği bir klinik çalışmayla incelenmiştir. Tedavi edilemeyen kohort pivotal çalışma popülasyonu ile eşleştirilmiş ve infantil başlangıçlı Pompe hastaları üzerinde yapılan retrospektif doğal seyir çalışmasından (N=42) elde edilmiştir. Hastalar 52 hafta boyunca iki haftada bir 20 mg/kg ya da 40 mg/kg dozlarını alacak şekilde randomize edilmiştir. En az 52 hafta sonra, bu 18 hastanın 16'sı, üç yıla kadar sürelerde (150 hafta) aynı dozda tedavi almaya devam edecekleri ek bir uzatma çalışmasına kaydedilmiştir.

Primer sonlanım noktası, yaşayan ve invazif ventilatör desteği almayan hastaların oranıdır. Ancak, invazif ventilatörsüz yaşama, tedavi edilmeyen hastalık seyri kohortunda kaydedilmemiştir ve bu sonlanım noktasında karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. 52 haftalık tedaviden sonra, MYOZYME ile tedavi edilen 18 hastanın tamamı hayatta kalmıştır ve bu 18 hastanın 15'i invazif ventilasyon desteği olmadan hayatta kalırken, tedavi edilmeyen tarihsel kohort grubundaki 42 hastadan 1'i ise 18 aylık yaşta hayattadır . İki hasta ölmüş ve ek uzatma çalışmasına katılmamıştır. 104 haftalık tedaviden sonra, ek uzatma çalışmasına kaydedilen 16 hastanın tümü yaşamaktadır ve bu 16 hastanın 10'u invazif ventilatör desteği almamaktadır. Çalışmanın sonunda (bireysel tedavi süresi 60 ila 150 hafta; ortalama izleme dönemi 119 hafta), 16 hastanın 14'ü hayattadır ve 16 hastanın 9'u invazif ventilatör desteği almadan yaşamaktadır. Bir hasta çalışmanın bitiminden sonra ölmüş, bir diğer hasta da çalışmadan çekildikten sonra yaşamını kaybetmiştir.

Cox orantılı risk regresyon analiziyle, tedavi edilmeyen hastalık seyri kohortuna göre tanılama zamanından sonra yaşama eğrileri karşılaştırması yapılmıştır. MYOZYME tedavisi gören hastalarda, tedavi edilmeyen hastalık seyri kohortuna göre hayatta kalma süresinin uzadığı görülmüştür (bkz. Tablo 2).

Tablo 2: Cox regresyon modeline göre hayatta kalma sonlanım noktası sonuçları

Tedavi Edilen Hasta Sayısı	Hastalık Seyri Referan Komparatörü	Sonlanım Noktası	Tedavi Etkisi Risk Oranı	% 95 Güven Aralığı	p değeri
N=18	N=42	Hayatta kalma	0,05	(0,015; 0,147)	< 0,0001
Not: Sonuçlar, tedavinin zamanla değişen eşdeğişken olarak kullanıldığı, tanılama yaşı ve semptomların başlaması zamanlarını da içeren, Cox orantılı risk regresyon analiziyle elde edilmiştir. Gönüllüler tedavi başladığında 6 aylık ya da daha küçüktür. Tedavi edilmeyen hastalık seyri kohortundaki gönüllüler 1993'te ya da daha sonra doğmuştur.					

Sol ventrikül ağırlığındaki (LVM) düşüş ile ölçülen kardiyomiyopatinin ekokardiyografik indeksleri iyiye gitmiştir. 52 haftalık tedaviden sonra, verileri değerlendirilebilen tüm 14 hastada LVM başlangıçtan itibaren düşmüş, 14 hastanın 3'ünde normal sınırlar içine girmiştir.

Tedavinin ilk yılından sonra (64 ila 130 hafta), LVM 8 hastada daha da düşmüştür. 104 haftalık tedavide 8 hasta için LVM değerlendirmesi yapılabilmüş ve bunların 5'inin düşerek normal sınırlar içine girdiği görülmüştür.

Alberta İnfant Motor Skalası'ndaki (AIMS) motor performans yaşı-eşdeğer skorlarına göre, 18 hastanın 7'sinin çalışma sırasında motor gelişimi ilerlemiştir ve bu hastalar çalışmanın son değerlendirmesine kadar bağımsız olarak yürümeye başlamıştır (bireysel tedavi süreleri 52 ila 130 hafta; ortalama izleme dönemi 94 hafta). 4 hastanın motor gelişimi çalışma boyunca ilerlemiş ve bu hastalar son çalışmanın son değerlendirmesine kadar bağımsız olarak oturmaya başlamıştır (bireysel tedavi süreleri 78 ila 130 hafta; ortalama izleme dönemi 110 hafta); ancak, bu hastalar bacaklarını işlevsel kullanamamaktadır. Geriye kalan 7 hastada klinik açıdan önemli motor kazanım görülmemiştir veya bu hastalar motor gelişimlerini koruyamamış ve çalışmanın son değerlendirmesine kadar çok sınırlı motor hareket koruyabilmiştir (bireysel tedavi süreleri 52 ila 142 hafta; ortalama izleme dönemi 103 hafta).

52 haftalık tedaviden sonra, 18 hastanın 14'ünün (% 77,8) yaşıya göre kilo yüzdelerini korunmuş veya yükselmiştir (3. yüzdelik dilimin üstü), 15 hastanın 14'ü (% 93,3) boy açısından 3. yüzdelik dilimin üzerindedir. 15 hastanın 12'si (% 80) baş çevresi açısından 3. yüzdelik dilimin üzerindedir. Tedavinin ikinci yılında, 17 hastanın 15'inin yaşıya göre kilo yüzdesi yükselmeye devam etmiştir (bireysel tedavi süreleri 78 ila 142 hafta; ortalama izleme dönemi 111 hafta); 16 hastanın 10'unun yaşıya göre boy yüzdesi yükselmiştir (bireysel tedavi süreleri 90 ila 130 hafta; ortalama izleme dönemi 113 hafta); 15 hastanın 11'inin yaşıya göre baş çevresi yüzdesi yükselmiştir (bireysel tedavi süreleri 90 ila 130 hafta; ortalama izleme dönemi 110 hafta). 104 haftalık tedaviden sonra, verileri değerlendirilebilen tüm 13 hasta yaşıya göre kilo yüzdesini korumuştur (3. yüzdelik dilimin üstü); 12 hastanın tümü boy için 3. yüzdelik dilimin üzerindedir ve 12 hastanın tümü baş çevresi için 3. yüzdelik dilimin üzerindedir.

Etkililik analizinde, hayatta kalma, invazif ventilatörsüz hayatta kalma, her tür ventilatörsüz hayatta kalma, LVM düşüşü, büyüme parametrelerindeki kazanımlar ve motor gelişim basamaklarına ulaşma açısından 2 doz grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu sonuçlara göre, iki haftada bir 20 mg/kg dozu önerilmektedir.

İnfantil başlangıçlı Pompe hastalığı; 6 aylık – 3,5 yaş arasındaki hastalarda klinik çalışma
İkinci bir açık etiketli klinik çalışmada, MYOZYME'in güvenliliği ve etkililiği, 6 aylık ila 3.5 yaş arasındaki baskın olarak tipik olmayan infantil başlangıçlı 21 Pompe hastası üzerinde incelenmiştir. Hastalara 52 hafta boyunca iki haftada bir 20 mg/kg MYOZYME verilmiş, bundan ayrı olarak, 8 hastaya çalışmanın en az 26 haftasından sonra 40 mg/kg dozu verilmiştir. 52 hafta sonra, tüm hastalar toplam 3 yıldan uzun süre tedaviye devam etmiştir (168 hafta, medyan 121 hafta).

Pivotal çalışmanın primer sonlanım noktası, hayatta kalan hasta oranıdır. 52 haftalık tedaviden sonra, MYOZYME tedavisi gören 21 hastanın 16'sı (% 76,2) hayattadır, 104 haftalık tedaviden sonra, MYOZYME tedavisi gören 21 hastanın 14'ü (% 66,7) hayattadır ve 1 hasta daha hayatta olduğu halde çalışmadan ayrılmıştır. Bu oranlar çalışmanın sonuna kadar korunmuştur (bireysel tedavi süreleri 1 ila 168 hafta; ortalama izleme dönemi 109 hafta). Tedavi edilmeyen hastalık seyri kohortunda verisi mevcut olan 47 hastanın 5'i (% 10,6) 30 aylıkken (2,5 yaşında) hayattadır.

Cox orantılı risk regresyon analiziyle, tedavi edilen hastalardaki hayatta kalma, tedavi edilmeyen benzer hastalık seyri kohortundaki hastalarla karşılaştırılmıştır (bkz. Tablo 3).

Tablo 3: Cox regresyon modeline göre hayatta kalma sonlanım noktası sonuçları

Tedavi edilen hasta sayısı	Hastalık Seyri Referans Karşılaştırmacı	Sonlanım Noktası	Tedavi Etkisi Risk Oranı	% 95 Güven Aralığı	p değeri
N=21	N=48	Hayatta kalma	0,301	(0,112; 0,804)	< 0,0166

Not: Sonuçlar, tedavinin zamanla değişen eşdeğişken olarak kullanıldığı, tanı aldığı yaşı ve semptomların başlangıç yaşını da içeren, Cox orantılı risk regresyon analiziyle elde edilmiştir. Bireyler tedavi başladığında 6 aylık 3,5 yaş arasındadır. Tedavi edilmeyen hastalık seyri kohortundaki gönüllüler 1995'te ya da daha sonra doğmuştur.

Ek etkililik verileri, çalışmanın başlangıcında invazif ventilatör desteği almayan 16 hastanın 7'sinin 104 haftalık tedavi sonunda aynı durumda olduğunu göstermiştir. Geriye kalan 9 hasta ya ölmüş (5 hasta), ya da invazif ventilatöre bağlı hale gelmiştir (4 hasta). Başlangıçta invazif ventilatör desteği alan 5 hastanın tümü çalışma boyunca ventilatöre ihtiyaç duymaya devam etmiştir (4 hasta 104 hafta hayatta kalmış, 1 hasta ölmüştür).

52 haftalık tedaviden sonra, verisi mevcut olan 12 hastada LVM başlangıca göre düşmüştür ve 12 hastanın 6'sında normal sınırlar içindedir. Tedavinin ilk yılından sonra (58 ila 168 hafta), LVM verisi mevcut olan 12 hastanın 9'unda düşmeye devam etmiştir. 104 haftalık tedaviden sonra 10 hastada LVM değerlendirmesi yapılabilmış, bunların 9'unun normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür.

52 haftalık tedaviden sonra, verisi mevcut olan 8 hastadan 3'ünde AIMS'de ham puanlar ve yaşa eşdeğer puanlara göre, motor gelişimde başlangıç ile karşılaştırıldığında ilerleme kaydedilmiştir. Son çalışma muayenesinde ambulator olan 3 hasta ve yalnızca işlevsel oturma becerisine sahip 3 hasta dahil olmak üzere, verisi mevcut olan 11 hastanın 6'sı 52. haftadan sonra da motor ilerleme kaydetmeye devam etmiştir (bireysel tedavi süreleri 58 ila 168 hafta; ortalama izlem süresi 121 hafta). Son çalışma muayenesinde değerlendirilen herhangi bir pozisyonda belirgin motor beceri göstermeyen 4 hasta ve yalnızca işlevsel oturma becerisine sahip 1 hasta dahil olmak üzere, kalan 5 hasta 52. haftadan sonra motor gelişimde belirgin bir değişiklik göstermemiştir (bireysel tedavi süreleri 104 ila 168 hafta; ortalama izlem süresi 140 hafta).

İnfanıl başlangıçlı Pompe hastalarının çok büyük bölümü, MYOZYME tedavisi ile büyüme parametrelerinde stabilizasyon ya da iyileşmenin yanında kardiyak fonksiyonlarda da gelişme göstermektedir. Ancak, tedaviye verilen motor ve respiratuvar yanıtlar daha değişkendir. Motor kazanım gösteren infanıl başlangıçlı Pompe hastalarında başlangıçta motor işlevlerin korunması daha fazla, kuadriseps kaslarının glikojen içeriği daha düşük olmuştur. Motor sonuçları daha iyi olan hastalar yüksek oranda büyüme parametrelerinde (kilo) stabilize ya da iyileşme gösterirken, hastaların büyük bölümünün motor sonuçlar ve başlangıç özelliklerinden bağımsız olarak LVM-Z puanındaki değişim ile ölçülen kardiyomiyopatinin geri dönüşü dikkate değerdir.

Bu verilerin toplamı, hastalığın erken tanısı ve erken evrelerde tedaviye başlanmasının, infanıl başlangıçlı Pompe hastalarında en iyi sonuçların elde edilmesi için kritik olduğuna işaret etmektedir.

IOPD İmmün Tolerans İndüksiyonu

ITI ve alglukosidaz alfanın kullanımı, tedavinin başlangıcında ERT naif olan hastalar ile gerçekleştirilen 1 klinik çalışma ve bir retrospektif şema değerlendirmesinde ve ITI başlangıç

zamanında halihazırda alglukosidaz alfa kullanan hastalar ile gerçekleştirilen 1 klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Duke Center'daki bir retrospektif şema değerlendirmesinde ITI başlangıç zamanında 19'u ERT naif olan, 21 CRIM-negatif IOPD hastası belirlenmiştir. 21 hastadan 16'sı çalışma sonuna kadar hayatta kalmıştır; ERT başlangıcından son değerlendirmeye kadar geçen medyan süre 44,6 aydır (aralık: 5,7 ila 105,47). 21 hastadan 5'i solunum yetmezliği ve hastalığın ilerlemesine bağlı olarak ölmüştür; ölen bu hastaların tümü ERT + ITI tedavisinin başlangıcında ERT-naif idi. Erken tanı konularak tedavi edilen ve ERT başlangıcında eş zamanlı olarak ITI alan daha genç hastalar, daha ileri bir yaşta benzer rejim ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha iyi bir sağ kalım oranı eğilimi göstermiştir. Çalışma verileri profilaktik ITI'nın zaman içinde alglukosidaz alfaya karşı antikorların oluşumunu önlediği veya azalttığını göstermiştir. Bu durumda ERT etkinliğini koruyabilir ve CRIM-negatif IOPD hastalarında sağ kalımda iyileşme sağlayabilir.

Geç başlangıçlı Pompe hastalığı, pivotal klinik çalışma

MYOZYME'in güvenilirliği, güvenliliği ve etkililiği, tedavinin başında 10 ila 70 yaşları arasında olan ve tümü enzim replasmanı tedavisine naif (ilk defa karşılaşmış, duyarlı) 90 geç başlangıçlı Pompe hastasında randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada incelenmiştir. Hastalar 78 hafta boyunca (18 ay) iki haftada bir 20 mg/kg MYOZYME (N=60) ya da plasebo (N=30) tedavisine 2:1 oranında randomize edilmiştir.

Eş-primer etkililik sonucu değerlendirmeleri arasında, 6 dakikada yürünen mesafe (metre) (6 Dakikalık Yürüme Testi, 6MWT) ve oturma pozisyonunda öngörülen FVC (Zorlu Vital Kapasite) yüzdesi bulunmaktadır. 78 hafta sonra, MYOZYME tedavisi gören hastalarda plasebo hastalarına göre 6MWT ile ölçülen mesafede iyileşme ve öngörülen FVC yüzdesine göre pulmoner fonksiyonda stabilizasyon gözlemlenmiştir. MYOZYME tedavisi gören hastalarda 6 dakikada yürünen mesafe medyan 15 metre artmışken, plasebo hastalarında medyan 7,5 metre azalmıştır; bu da, plaseboya göre MYOZYME tedavisinin istatistiki açıdan önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir ($p=0,0283$). Öngörülen FVC yüzdesi MYOZYME tedavisi gören hastalarda medyan 0 değişmişken, plasebo hastalarında medyan % 3 oranında azalmıştır; bu da, plaseboya göre MYOZYME tedavisinin istatistiki açıdan önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir ($p=0,00026$). Sonuçlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Başlangıca göre değişim: Plasebo kontrollü çalışmada etkililik sonuçları

		MYOZYME (N=60)	Plasebo (N=30)
6 Dakikalık Yürüme Testi Sonuçları (metre)			
Tedavi öncesi Başlangıç	Ortalama $\pm$ s.s.	332,2 $\pm$ 126,69	317,93 $\pm$ 132,29
	Medyan	360	339
78. Hafta/Son Gözlem	Ortalama $\pm$ s.s.	357,85 $\pm$ 141,32	313,07 $\pm$ 144,69
	Medyan	367,5	307
Başlangıçtan 78. Haftaya değişim /Son Gözlem	Ortalama $\pm$ s.s.	26,08 $\pm$ 64,41	-4,87 $\pm$ 45,24
	Medyan	15	-7,5
Wilcoxon-Mann-Whitney testi	p değeri	0,0283	

Zorlu Vital Kapasite (öngörülen normalin yüzdesi)			
Tedavi öncesi Başlangıç	Ortalama $\pm$ s.s.	55,43 $\pm$ 14,44	53 $\pm$ 15,66
	Medyan	53,5	49
78. Hafta/Son Gözlem	Ortalama $\pm$ s.s.	56,67 $\pm$ 16,17	50,7 $\pm$ 14,88
	Medyan	55,5	49
Başlangıçtan 78. Haftaya/Son Gözlem	Ortalama $\pm$ s.s.	1,25 $\pm$ 5,55	-2,3 $\pm$ 4,33
	Medyan	0	-3
Wilcoxon-Mann-Whitney testi	p değeri	0,0026	
*Başlangıçtan sonra verileri olmayan bir hasta analizlerin dışında tutulmuştur. s.s.: Standart sapma			

Geç başlangıçlı Pompe hastalığı; diğer klinik çalışmalar ve analizler

MYOZYME’la dört bağımsız, açık etiketli, tek kollu, araştırmacının başlattığı çalışma yapılmıştır:

- Hollanda’da gerçekleştirilen bir çalışmaya 102 geç başlangıçlı Pompe hastası kaydedilmiş ve medyan takip süresi olan 5 yıla (60 ay) kadar izlenmiştir.
- İtalya’da gerçekleştirilen bir çalışmaya 74 geç başlangıçlı Pompe hastası kaydedilmiş ve 48 aya kadar izlenmiştir.
- Almanya’da gerçekleştirilen bir çalışmaya 38 geç başlangıçlı Pompe hastası kaydedilmiş ve 36 aya kadar izlenmiştir.
- Hollanda’da gerçekleştirilen bir çalışmaya 69 geç başlangıçlı Pompe hastası kaydedilmiş ve 23 aya kadar izlenmiştir.

MYOZYME’la yapılan bu dört çalışmada, Hollanda’da 102 geç başlangıçlı hasta ile yapılan çalışmada 5 yıla kadar olmak üzere motor işlevlerde stabilizasyon ya da iyileşme ve pulmoner işlevde stabilizasyon olduğunu göstermiştir.

Hollanda’da gerçekleştirilen ve 69 geç başlangıçlı Pompe hastasının kaydedildiği çalışmada, MYOZYME’in kas gücünü geliştirdiği görülmüştür. Ancak, kas işlevi yalnızca tekerlekli sandalyeden bağımsız olan hastalarda ve kas zayıflığı daha az belirgin olan hastalarda gelişmiştir.

Hollanda’da 102 geç başlangıçlı hasta ile yapılan çalışmada kas gücündeki iyileşme 5 yıla kadar doğrulanmıştır.

MYOZYME’la 24 haftaya kadar takiple yapılan iki ilave açık etiketli klinik çalışmada, şiddetli geç başlangıçlı 10 Pompe hastasında (orta ile şiddetli motor işlev bozukluğu ve ventilasyon desteği), motor ve respiratuvar fonksiyonların ölçümlerine verilen yanıtlarda değişkenlik görülmüştür; yanıtların büyük bölümü orta dereceli iyileşmelerdir (AGLU03105, AGLU04107).

Açık etiketli klinik çalışmada MYOZYME’in güvenliliği ve etkililiği, tedavinin başlarında yaşları 5 ile 15 arasında değişen geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan 5 hastada değerlendirilmiştir. (AGLU02804). Hastalara 26 hafta boyunca iki haftada bir 20 mg/kg MYOZYME verilmiştir. Tüm hastalar ambulator olarak bağımsızdır ve biri dışında hiçbir

hasta herhangi bir ventilatör desteği almamaktadır (1 hasta gece noninvazif ventilasyon desteği almaktadır). Taramada/başlangıçta belirgin pulmoner tutulum görülen 3 hastadan (oturma pozisyonunda öngörülen zorlu vital kapasite aralığı % 58-67) 2'si 26. haftaya kadar oturma pozisyonundaki FVC'de (+% 11,5 ve +% 16) klinik açıdan önemli artışlar göstermiştir. Motor işlevi değerlendirmelerinde tutarsız sonuçlar elde edilmiştir.

9 ila 54 yaşındaki ileri evre geç başlangıçlı 10 Pompe hastası (yani 10/10 tekerlekli sandalyeye bağlı ve 9/10 ventilatöre bağımlı), genişletilmiş erişim programlarında 6 ay ila 2,5 yıl arasındaki çeşitli sürelerde iki haftada bir 20-40 mg/kg alglukosidaz alfa ile tedavi edilmiştir. Hastalarda görülen pulmoner yararlar arasında, bir hastanın FVC'sinde % 35 gibi klinik açıdan önemli iyileşme ve 2 hastada ihtiyaç duyulan ventilasyon desteği saati sayısında belirgin azalma bulunmaktadır. Bazı hastalarda, kaybedilen motor becerilerin geri kazanımı dahil olmak üzere, tedavinin motor işlev üzerinde yararları olduğu görülmüştür. Yalnızca bir hasta tekerlekli sandalyeye bağımlıktan kurtulabilmiştir. Bu hasta grubunda, motor işlevi açısından değişken yanıtlar görülmüştür.

Geç başlangıçlı Pompe hastalığı; hasta tarafından bildirilen sonuçlar

Uluslararası Pompe Derneği (IPA)/Erasmus Tıp Merkezi (Hollanda) Pompe araştırması MYOZYME'in yıllık olarak toplanan, farklı hasta sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirdi:

- MYOZYME tekerlekli sandalyeye bağımlı olma riskini önemli ölçüde azaltmıştır: takip sırasında herhangi bir noktada, LOPD ile tedavi edilen hastalarda tekerlekli sandalye bağımlılığı, tedavi edilmeyenlere göre daha az olmuştur (tehlike oranı: 0,36; % 95 GA: 0,17, 0,75 198 uygun hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan 5 yıllık takip). Bu çalışmada solunum desteği üzerinde herhangi bir etki gösterilmemiştir.
- 163 yetişkin hastada 3 yıllık MYOZYME tedavisinden sonra, ortalama Yorgunluk Şiddet Ölçeği (FSS) puanı, yılda 0,13 puan ile önemli ölçüde iyileşmiştir ($p < 0,001$), gösterge tedavinin bu çalışmada yorgunluğu azaltmaya yardımcı olduğunu göstermektedir. MYOZYME ile tedaviden önce (medyan 4 yıllık takip), ortalama FSS skoru yaklaşık 5,3 skor noktasında stabildi.
- MYOZYME, tedavi öncesi ve sırasında medyan takip süresi 4 yıl (aralık 0,5-8) olan 174 yetişkin hasta katılımında ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde iyileşmeler ve stabilizasyon sağlamıştır.
 - Tedavi öncesi düşüşten sonra (yılda -0,73 puan (p/yıl); % 95 GA: -1,07, -0,39), SF36 hasta tarafından bildirilen anketin Fiziksel Bileşen Özet ölçümü MYOZYME tedavisinin ilk 2 yılında düzelmiştir (1,49 sp/y; % 95 GA: 0,76, 2,21) ve sonrasında sabit kalmıştır.
 - Tedavi öncesi düşüşten sonra (-0,49 p/yıl; % 95 GA: -0,64, -0,34), MYOZYME ile stabilize edilen Rotterdam Handikap Ölçeği (RHS) (-0,02 sp/yıl; % 95 GA: -0,17, 0,13).

Son olarak, Hollanda'da 102 Hollandalı LOPD'lı yetişkin hasta ile yürütülen 5 yıllık prospektif çalışmada, MYOZYME ile tedavinin günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisi Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT) ölçeği ile ölçülmüştür: Başlangıç ile karşılaştırıldığında, MYOZYME'in bu hastalarda faydasını gösteren R-PACT puanı 5 yıllık tedavide % 3,6 puan ($p = 0,004$) iyileşmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

İnfanıl başlangıçlı Pompe hastalığı

18 hasta üzerinde yapılan pivotal çalışmada, alglukosidaz alfanın farmakokinetiği infanıl başlangıçlı 15 Pompe hastası üzerinde incelenmiştir (tedavi başlangıcında tümü 6 aylıktan küçüktür); hastalara 20 mg/kg veya 40 mg/kg alglukosidaz alfa sırasıyla yaklaşık 4 ila 6,5 saatlik infüzyonlarla verilmiştir.

Dağılım ve eliminasyon:

İlk ve altıncı MYOZYME infüzyonundan sonra, ortalama maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}) 20 mg/kg ve 40 mg/kg doz grupları için sırasıyla 178,2 ila 263,7 $\mu\text{g/mL}$ aralığında değişmektedir. Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki ortalama alan (EAA_{∞}), 20 mg/kg ve 40 mg/kg doz grupları için sırasıyla 977,5 ila 1.872,5 $\mu\text{g.saat/mL}$ aralığındadır. Ortalama plazma klerensi (CL) 21,4 mL/saat/kg ve kararlı durumdaki ortalama dağılım hacmi (V_{ss}), sırasıyla % 15 ve % 11'lik küçük denekler arası değişkenlik ile her iki doz grubu için 66,2 mL/kg olmuştur. Ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) iki doz grubu için 2,75 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Farmakokinetik, dozla orantılıdır ve zamanla değişmemiştir.

Alglukosidaz alfa'nın farmakokinetiği, günde 20 mg/kg alfa alglukozidaz alan infanıl başlangıçlı 21 Pompe hastası (çalışma başlangıcında tümü 6 aylık ila 3,5 yaşında olan) üzerinde yapılan ayrı bir çalışmada incelenmiştir. Verileri değerlendirilebilen 12 hastada, EAA_{∞} ve C_{maks} değerleri, pivotal çalışmadaki 20 mg/kg doz grubunda gözlemlenenlere yaklaşık eşdeğerdir. Yaklaşık 2-3 saatlik $t_{1/2}$ değeri de bu hasta grubunda benzerdir.

Geç başlangıçlı Pompe hastalığı

Alglukosidaz alfanın farmakokinetiği, 6-15 yaşında olan ve iki haftada bir 20 mg/kg alglukosidaz alfa alan geç başlangıçlı 5 Pompe hastası üzerinde incelenmiştir. Bu juvenil (çocuklukta başlayan) geç başlangıçlı Pompe hastalarında, infanıl başlangıçlı Pompe hastalarıyla karşılaştırıldığında, alglukosidaz alfanın farmakokinetik profili açısından fark görülmemiştir.

Alglukosidaz alfanın farmakokinetiği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 21 ila 70 yaşları arasında olan ve iki haftada bir 20 mg/kg MYOZYME verilen geç başlangıçlı 32 Pompe hastası üzerinde yapılan popülasyon analiziyle incelenmiştir. EAA_{∞} ve C_{maks} değerleri 0., 12. ve 52. ziyaretlerde benzerdir; bu da, alglukosidaz alfanın farmakokinetiğinin zamana bağlı olmadığını göstermektedir (Tablo 5).

Dağılım ve eliminasyon

Tablo 5: Tek dozdan ve 12 ve 52 haftalık tedaviden sonra alglukosidaz alfanın farmakokinetiği

Parametre	0. Hafta	12. Hafta	52. Hafta
C_{maks} ($\mu\text{g/mL}$)	385 $\pm$ 106	349 $\pm$ 79	370 $\pm$ 88
EAA_{∞} ($\mu\text{g*saat/mL}$)	2.672 $\pm$ 1.140	2.387 $\pm$ 555	2.700 $\pm$ 1.000
CL (mL/saat/kg)	8,1 $\pm$ 1,8	8,9 $\pm$ 2,3	8,2 $\pm$ 2,4
V_{ss} (mL/kg)	904 $\pm$ 1.158	919 $\pm$ 1.154	896 $\pm$ 1.154
Etkin yarı ömür (saat)	2,4 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,4

Alglukosidaz alfaya karşı IgG antikorlarının, farmakokinetiği etkilediğini gösteren sınırlı kanıt vardır. Hücrel enzim alımı inhibisyonunda pozitif sonuç veren 5 hastada ortalama klerende artış, ortalama EAA_∞'ta düşüş ve ortalama C_{maks}'ta düşüş görülmüştür. Ancak, alımın inhibisyonu ve eş-primer etkililik sonlanım noktaları arasında açık bir ilişki yoktur (bkz. Bölüm 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel güvenlik farmakolojisi, tek ve tekrarlayan doz toksisitesi çalışmalarına dayanan klinik dışı verilerde, insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya çıkmamıştır. Fareler ve tavşanlar üzerinde yapılan embriyofetal çalışmalarda embriyofetal gelişimle ilgili belirgin bir advers bulgu görülmemiş, fareler üzerinde yapılan doğurganlık ve erken embriyonik gelişim çalışmasında belirgin bir advers bulgu elde edilmemiştir. Tavşanlardaki embriyofetal gelişim çalışmasında, difenhidraminle birlikte MYOZYME (10-40 mg/kg/gün) uygulamasından sonra, düşük ve erken doğum insidansında tedaviyle ilişkili bir artış görülmüştür. Yem tüketimi ve vücut ağırlığı artışında belirgin bir düşüş görülmesi nedeniyle bu etki kısmen maternal toksisiteye atfedilmiştir.

Organogenezden emzirme dönemine kadar olan dönemde farelere difenhidramin ile birlikte her iki günde bir 40 mg/kg MYOZYME'nin intravenöz olarak uygulanması emzirme döneminde yavru ölüm oranında artışa neden olmuştur. F1 jenerasyon yavrularda klinik gözlemler veya vücut ağırlığı artışı dahil olmak üzere değerlendirilen herhangi bir parametre üzerinde başka bir etki gözlemlenmemiştir. Ayrıca F1 jenerasyon farelerde cinsel olgunlaşma, öğrenme veya hafıza veya üreme yeteneği üzerinde hiçbir etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

Sodyum fosfat monobazik, monohidrat (E339)

Sodyum fosfat dibazik, heptahidrat (E339)

Polisorbat 80 (E433)

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığı için, MYOZYME diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 Ay

Seyreltildikten sonra bekletilmeden kullanılmalıdır. Ancak, ışıktan korunarak 2 ila 8°C'de saklandığında 24 saatte için kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi olduğu kanıtlanmıştır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C'de) saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltme sonrası saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Silikonize bütül tıpalı ve plastik geçme kapaklı alüminyum contalı cam flakonda (Tip I) 50 mg toz.

1, 10 ve 25 flakonluk ambalajlarda satışa sunulmuştur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

MYOZYME enjeksiyonluk su ile sulandırılmalı, daha sonra 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisiyle seyreltilmeli ve daha sonra intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Sulandırma ve seyreltme; özellikle asepsi açısından iyi uygulama kurallarına uygun olarak yapılmalıdır.

Ürünün doğal yapısında protein olduğu için, sulandırılmış çözeltide ve son infüzyon torbalarında partiküller oluşabilir. Bu nedenle , uygulama için 0,2 mikronluk düşük protein bağlama filtresi kullanılmalıdır. 0,2 mikronluk filtre kullanımının gözle görünen parçacıkları uzaklaştırdığı ve protein ya da etkinlikte görünür bir kayba yol açmadığı görülmüştür.

Sulandırılacak flakon sayısını, hastanın doz rejimine göre (mg/kg) belirleyin ve ilacın oda sıcaklığına ulaşabilmesi için gerekli flakonları buzdolabından çıkartın (yaklaşık 30 dakika). Her MYOZYME flaconu tek bir kullanım içindir.

Aseptik tekniği kullanınız.

Sulandırma

Her 50 mg'lık MYOZYME flaconunu, 10,3 mL enjeksiyonluk suyla sulandırın. Enjeksiyonluk suyu flakonun iç yüzeyinden yavaşça ve damla damla ekleyin; doğrudan liyofilize kısmın üzerine dökmeyin. Her flaconu nazikçe yana yatırın ve yuvarlayın. Flaconu ters çevirmeyin, döndürmeyin ya da sallamayın. Sulandırılmış hacim, 5 mg/mL içeren 10,5 mL'dir ve berrak renksiz ila açık sarı bir çözelti görünümündedir; ince beyaz iplik ya da yarı saydam lifler biçiminde partiküller içerebilir. Sulandırılmış flakonlarda partiküler madde ve renk bozukluğu olup olmadığını hemen kontrol edin. Eğer yukarıda tarif edilenlerin dışındaki yabancı partiküller görülürse ya da çözeltinin rengi bozursa kullanmayın.

Sulandırılmış çözeltinin pH'ı yaklaşık 6,2'dir. Sulandırdıktan sonra flakonların hemen seyreltilmesi önerilir (aşağıya bakınız).

Seyreltme

Yukarıdaki gibi sulandırıldıktan sonra, flakondaki sulandırılmış çözelti 5 mg/mL alglukosidaz alfa içermektedir. Sulandırılmış hacim, her flakondan tam 10 mL (50 mg'ye eşit) hacmin çekilebilmesini sağlamaktadır. Bu çözelti daha sonra şöyle seyreltilmelidir: Her flakondan sulandırılmış çözelti hastanın dozuna ulaşana kadar yavaş bir şekilde çekilir. Alglukosidaz alfanın infüzyon torbalarında önerilen son konsantrasyonu, 0,5 mg/mL ile 4 mg/mL aralığındadır. İnfüzyon torbasındaki hava boşluğu çıkarılır. Ayrıca, yerine sulandırılmış MYOZYME konmak üzere, eşit hacimde 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi çekilir. Sulandırılmış MYOZYME yavaşça 9 mg/mL (% 0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisine doğrudan enjekte edilir. Seyreltilmiş çözeltinin karışması için infüzyon torbası yavaşça ters çevrilir veya ovalanır. İnfüzyon torbası sallanmaz ya da fazla sarsılmaz.

Son infüzyon çözeltisi, hazırlandıktan sonra en kısa zamanda uygulanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi B.V. Amsterdam / Hollanda lisansı ile
Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.03.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.../.../...