

核准日期：2015年10月20日

修改日期：2020年07月02日

2020年07月16日

2020年11月25日

2023年09月21日

## 注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警告：速发过敏反应，超敏反应和免疫介导反应及心肺衰竭风险

- 有些患者在阿糖苷酶  $\alpha$  输注期间以及输注后出现危及生命的速发过敏反应和严重超敏反应，其表现为呼吸窘迫、缺氧、呼吸暂停、呼吸困难、心动过缓、心动过速、支气管痉挛、咽喉缩紧感、低血压、血管性水肿（包括舌或嘴唇肿胀、眶周水肿和面部浮肿）、荨麻疹等。还有些患者在接受阿糖苷酶  $\alpha$  治疗后出现免疫介导反应，其表现为蛋白尿、肾病综合征以及坏死性皮肤病变。因此，在阿糖苷酶  $\alpha$  输注期间以及输注后必须密切监测患者，并做好应对速发过敏反应和超敏反应的措施。告知患者有关速发过敏反应、超敏反应和免疫介导反应的体征和症状，并告知患者在出现这些体征和症状时应立即就医（参见【注意事项】）。
- 伴有心脏或呼吸系统功能受损的婴儿型庞贝病患者可能存在因为输液导致体液过多而使心脏或呼吸系统损害程度发生严重且急剧加重的风险，因此需要额外监测（参见【注意事项】）。

### 【药品名称】

通用名称：注射用阿糖苷酶  $\alpha$

商品名称：美而赞® Myozyme®

英文名称：Alglucosidase Alfa for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Atangganmei  $\alpha$

### 【成份】

活性成分：重组人类酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶

重组人类酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶是使用重组 DNA 技术在中国仓鼠卵巢细胞中生产的。

分子式：C<sub>4490</sub>H<sub>6618</sub>N<sub>1197</sub>O<sub>1299</sub>S<sub>32</sub>

分子量：99377

辅料：甘露醇，聚山梨酯 80，七水合磷酸氢二钠，一水合磷酸二氢钠。

### 【性状】

本品为白色或类白色冻干块状物或粉末。复溶后，应为可能含有颗粒物的澄清、无色至淡黄色的液体。

### 【适应症】

注射用阿糖苷酶  $\alpha$  是一种溶酶体糖原特异性水解酶，用于庞贝病（酸性  $\alpha$  葡萄糖苷酶[GAA]缺乏症）患者的治疗。

### 【规格】

50 mg/瓶

### 【用法用量】

#### 推荐剂量

注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 的推荐给药方案为20 mg/kg体重，每2周1次，静脉输注给药。

#### 使用说明

注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 不包含任何防腐剂。每瓶注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 仅供一次性使用。未使用的产品应该丢弃。

根据患者的体重确定输液总量，并且应该在大约4小时内完成输注。应该使用输液泵，以速率递增方式进行静脉输注。建议起始输注速率不超过1 mg/kg/h，如果确定患者可以耐受该输注速率，则每30分钟增加2 mg/kg/h，直至达到最大速率7 mg/kg/h。在每个增加输注速率的步骤结束时，应获取生命体征信息。如果患者的状态稳定，注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 以最大输注速率7 mg/kg/h给药，直到输注完成。如果发生轻度至中度的过敏反应，可降低输注速率或暂停输注。如果发生速发过敏反应或严重超敏反应，应立即停止阿糖苷酶 $\alpha$ 输注，并给予适当的医学治疗。对于每个步骤的输注速率，参见表 1，输注速率是根据推荐的输液总量确定的，表示为mL/h，输液总量的确定基于患者的体重。

表 1：推荐的输液总量和输注速率

患者体重 (kg)	输液总量 (mL)	第 1 步 1mg/kg/h	第 2 步 3 mg/kg/h	第 3 步 5mg/kg/h	第 4 步 7mg/kg/h
--------------	--------------	-------------------	--------------------	-------------------	-------------------

		(mL/h)	(mL/h)	(mL/h)	(mL/h)
20.1 – 30	150	8	23	38	53
30.1 – 35	200	10	30	50	70
35.1 – 50	250	13	38	63	88
50.1 – 60	300	15	45	75	105
60.1 – 100	500	25	75	125	175
100.1 – 120	600	30	90	150	210
120.1 – 140	700	35	105	175	245
140.1 – 160	800	40	120	200	280
160.1 – 180	900	45	135	225	315
180.1 – 200	1000	50	150	250	350

## 溶解、稀释和给药

注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 的溶解、稀释和给药应该由医学专业人士进行。

在配制过程中，必须使用无菌技术。在配制过程中，禁止使用带过滤器的针头。

- a. 根据患者的体重和推荐剂量20mg/kg，决定需要溶解的瓶数。

患者体重 (kg)  $\times$  剂量 (mg/kg) = 患者剂量 (mg)

患者剂量 (mg) 除以50mg/瓶 = 需要溶解的瓶数。如果瓶数包括小数，舍入到下一个整数。

例如：患者体重 (68kg)  $\times$  剂量 (20mg/kg) = 患者剂量 (1,360 mg)

1,360 mg除以50mg/瓶 = 27.2瓶；因此，需要溶解的瓶数是28瓶

从冷藏箱内取出所需的药瓶，使其恢复至室温（大约30分钟），然后再进行溶解。

- b. 用10.3 ml 注射用水溶解药瓶内50 mg注射用阿糖苷酶 $\alpha$ ，沿瓶壁缓慢逐滴加入注射用水。每瓶药物获得的浓度为5 mg/ml。总共可以从每瓶中准确抽取10.0 ml（等于50 mg）。避免注射用水对粉末形成强力的冲击，防止产生泡沫。沿瓶壁缓慢逐滴加入注射用水，不得直接滴在真空冻干药饼上。倾斜和轻柔翻滚每个药瓶。请勿倒转、旋摇或振动药瓶。
- c. 溶解所得的注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 溶液应避光保存。
- d. 立即对溶解瓶的颗粒物质和变色进行检查。如果检查中观察到不透明颗粒物或如果溶液发生变色，请勿使用。初次检查后，溶解液可能偶尔包含一些阿糖苷酶 $\alpha$ 颗粒（一般每瓶小于10个），呈白色细丝或半透明纤维。在进行稀释后，也可能出现这种情况。已经证明这些颗粒物包含阿糖苷酶 $\alpha$ ，在初次溶解后出现，并且随时间增加。研究已证明通过在线过滤器可去除这些颗粒物，并且

对纯度或规格没有影响。

- e. 溶解后，建议立即稀释，使用0.9%氯化钠注射液对注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 进行稀释，推荐最终浓度为0.5 mg/ml至4 mg/ml。基于患者体重确定的输液总量参见表1。
- f. 从每瓶中缓慢抽取溶解液。避免注射器中产生泡沫。
- g. 由于注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 对气-液界面的敏感性，排出输液袋内的空气，尽量减少颗粒物的形成。
- h. 将注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 溶解液缓慢直接注入氯化钠注射液内。不要直接注入到输液袋内剩余的空气中。避免在输液袋内产生泡沫。
- i. 轻柔倒转或按压输液袋，混合稀释液，请勿振摇输液袋。
- j. 使用0.2微米的低蛋白结合在线过滤器进行注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 给药。
- k. 注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 的输注不得与其他产品使用同一个静脉插管。

复溶并稀释的溶液应立即输注。如果不能立即使用，可以将溶液置于2°C~8°C (36°F~46°F) 条件下，溶液可以稳定保存24小时。不建议将复溶溶液放置于室温下。复溶并稀释的注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 溶液应避光保存，不要冷冻或振摇。

注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 不含任何防腐剂。每瓶注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 仅供一次性使用。未使用的产品应该丢弃。

## 【不良反应】

### 临床试验经验

因为各项临床试验是在不同的条件下进行的，所以在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物的临床试验中观察到的发生率进行直接比较，并且不能体现出临床实践中的发生率。

下列严重不良反应在下文和说明书其他位置都有描述：

- 速发过敏反应和超敏反应（参见【注意事项】）。

在临床试验中，阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗最常见的不良反应（ $\geq 5\%$ ）是超敏反应，包括速发过敏反应、皮疹、发热、面部潮红/发热感、荨麻疹、头痛、多汗、恶心、咳嗽、血氧饱和度降低、心动过速、呼吸急促、胸部不适、头晕、肌肉抽搐、激动、发绀、红斑、高血压/血压升高、苍白、寒战、震颤、呕吐、疲乏和肌痛。

### 婴儿型和幼年型庞贝病临床试验

在 39 例 1 月龄至 3 岁半的婴儿型庞贝病患者中开展了 2 项多中心、开放性临床试验。约有一半的患者（54%）为男性。患者每隔一周接受一次 20 或 40 mg/kg 阿糖苷酶  $\alpha$  治疗，治疗期为 1~106 周（平均：61 周）。

在阿糖苷酶  $\alpha$  治疗中，最严重的不良反应包括速发过敏反应和急性心肺衰竭。

在临床试验中，最常见的需要干预的不良反应是超敏反应，在接受阿糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者中发生比例为 20/39（51%），这些反应包括皮疹、发热、荨麻疹、面部潮红、血氧饱和度降低、咳嗽、呼吸急促、心动过速、高血压/血压升高、苍白、寒战、呕吐、发绀、激动和震颤。这些反应更可能发生于输注速率较高时。在接受抗组胺药、解热药和/或皮质类固醇药物预处理的一些患者中，也仍会出现超敏反应。

表 2 对上述临床试验中阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组  $\geq 5\%$  的患者（2 例或 2 例以上患者）发生的所有不良反应进行了总结。

**表 2：在临床试验中阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组至少 5% 的婴儿型患者发生的不良反应**

	患者人数 (N = 39) n (%)
<b>不良反应</b>	<b>20 (51)</b>
皮疹（包括红斑性发疹、斑状皮疹和斑丘疹）	7 (18)
发热	6 (15)
荨麻疹	5 (13)
面部潮红	5 (13)
高血压/血压升高	4 (10)
血氧饱和度降低	3 (8)
咳嗽	3 (8)
呼吸急促	3 (8)
心动过速	3 (8)
红斑	2 (5)
呕吐	2 (5)
寒战	2 (5)
苍白	2 (5)
发绀	2 (5)
激动	2 (5)
震颤	2 (5)

在 18 例未接受过治疗的婴儿型庞贝病患者中开展了 1 项开放性、单中心临床试验，患者仅接受了注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗。这些患者出现的不良反应与其他临床试验中婴儿型庞贝病患者接受注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗时出现的不良反应相似。

在一项正在进行的开放性、前瞻性研究中，评价了注射用阿糖苷酶  $\alpha$  在 99 例庞贝

病患者（男性 51 例，女性 48 例）中的安全性，该研究入选了年满 12 月龄及以上的患者，患者之前接受了 160 L 规模生产的注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗，后来改为 4000 L 规模生产的注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗。患者年龄为 1~18 岁，中位治疗持续时间为 437 天（范围：13~466 天）。在改用 4000 L 规模生产的注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗后，没有新的安全性发现。

以下内容来源于本公司核心数据文件（CCDS v9）中【不良反应】项下的内容。

最常见的药物不良反应为输液相关反应（IAR）。在两项为期 52 周的婴儿型庞贝病临床研究中，约 50% 接受阿糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者发生输液相关反应。大多数反应为轻度至中度。临床研究和扩大供药计划中 1 例以上患者报告的输液相关反应包括皮疹、潮红、荨麻疹、发热、咳嗽、心动过速、血氧饱和度下降、呕吐、呼吸急促、焦虑、血压升高、发绀、高血压、易激惹、苍白、瘙痒、干呕、寒战、震颤、低血压、支气管痉挛、红斑、面部水肿、发热感、头痛、多汗、流泪增加、网状青斑、恶心、眶周水肿、躁动和哮鸣。1 例以上患者报告的重度输液反应包括发热、血氧饱和度下降、心动过速、发绀和低血压。

### **晚发型庞贝病临床试验**

对晚发型庞贝病患者的不良反应评估基于一项随机、双盲、安慰剂对照试验中 90 例 10~70 岁的患者（男性 45 例，女性 45 例）接受 20 mg/kg 注射用阿糖苷酶  $\alpha$  或安慰剂治疗的暴露数据。在阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组，最年轻的患者年龄为 16 岁，在安慰剂治疗组，最年轻的患者年龄为 10 岁。所有患者都未曾接受酶替代疗法。以 2:1 的比例对患者随机分组，给予注射用阿糖苷酶  $\alpha$  或安慰剂治疗，每隔一周一次，持续治疗 78 周（18 个月）。在该研究人群中，注射用阿糖苷酶  $\alpha$  组包括 34 例男性和 26 例女性（ $n = 60$ ），安慰剂组包括 11 例男性和 19 例女性（ $n = 30$ ）。注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组有 2 例患者因为速发过敏反应而停止试验。

总体而言，两组间发生不良反应和严重不良反应的患者数量相当。观察到的最常见的不良反应为输液相关反应。本品治疗组发生输液相关反应的患者比例略高于安慰剂组（28% vs 23%）。这些反应的严重程度大多为非严重和轻度至中度，可自行消退。

注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组报告的严重不良反应包括速发过敏反应，其表现为血管性水肿、咽喉缩紧感和胸痛/不适。一例有 Wolff-Parkinson-White 综合征病史的患者发生室上性心动过速的严重不良反应。

注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组最常见的不良反应 ( $\geq 3\%$ ; 2 例或以上患者) 是超敏反应, 包括速发过敏反应、头痛、恶心、荨麻疹、头晕、胸部不适、呕吐、多汗、面部潮红/发热感、血压升高、感觉错乱、发热、局部肿胀、腹泻、瘙痒、皮疹和咽喉缩紧感。

在对照临床试验中, 与安慰剂治疗组患者相比, 在注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组  $\geq 3\%$  患者中发生的迟发型反应 (定义为在注射用阿糖苷酶  $\alpha$  输注结束后 2~48 小时发生的不良反应) 包括多汗。在注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组患者中发生的其他迟发型反应包括疲乏、肌痛和恶心。患者应告知发生迟发型超敏反应的可能性, 并应该向患者提供适当的随访说明。

表 3 对上述随机、双盲、安慰剂对照研究中, 注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组发生率至少达 3% 并且高于安慰剂治疗组的最常见的不良反应进行了总结。

**表 3: 在阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组至少 3% 的晚发型庞贝病患者中发生且发生率高于安慰剂治疗组的不良反应**

不良反应	阿糖苷酶 $\alpha$ N = 60 N (%)	安慰剂 N = 30 N (%)
多汗	5 (8.3)	0 (0)
荨麻疹	5 (8.3)	0 (0)
速发过敏反应	4 (6.7)	0 (0)
胸部不适	4 (6.7)	1 (3.3)
肌肉抽搐	4 (6.7)	1 (3.3)
肌痛	3 (5.0)	1 (3.3)
面部潮红/发热感	3 (5.0)	0 (0)
血压升高	3 (5.0)	0 (0)
呕吐	3 (5.0)	0 (0)
外周水肿	2 (3.3)	0 (0)
瘙痒	2 (3.3)	0 (0)
丘疹	2 (3.3)	0 (0)
咽喉缩紧感	2 (3.3)	0 (0)

在临床试验中, 可以根据临床需要, 通过暂停输注、降低输注速率、使用抗组胺药、皮质类固醇药物、静脉输液和/或氧疗对速发过敏反应和超敏反应进行治疗。在有些速发过敏反应病例中, 还使用了肾上腺素。发生速发过敏反应或超敏反应的患者在重新接受注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗时需要谨慎。

### 免疫原性

与所有治疗性蛋白一样, 阿糖苷酶  $\alpha$  也具有潜在的免疫原性。

抗体形成的检测高度依赖于分析的灵敏性和专属性。此外，分析中观察到的抗体阳性发生率(包括中和抗体)可能会受到多种因素的影响，包括分析方法学、样品处理、采样时间、合并用药以及基础疾病。出于这些原因，将下述研究中的抗体发生率与其他研究或其他阿糖苷酶 $\alpha$ 产品的抗体发生率进行比较可能具有误导性。

在两项婴儿型庞贝病患者临床试验中，大部分患者（34/38；89%）显示抗阿糖苷酶 $\alpha$ 的IgG抗体阳性。有证据显示，在抗阿糖苷酶 $\alpha$ 抗体滴度持续较高的一些患者中，阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗的临床疗效下降（参见【注意事项】）。在体外研究中，对临床试验中一些IgG阳性患者进行了回顾性评价，检测是否存在酶活性和/或摄入抑制呈阳性的抑制抗体。此外，在交叉反应免疫物质（CRIM）阴性的婴儿患者中，具有抑制活性的IgG抗体滴度持续较高时临床治疗疗效下降。接受阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗的患者在发生运动功能下降后，应该对中和酶摄入或活性的抑制抗体进行检测。

来自CRIM阴性婴儿型庞贝病患者临床试验以及已发表文献的免疫原性数据表明，对阿糖苷酶 $\alpha$ 初治患者实施个体化免疫耐受诱导治疗可能能够有效预防或降低患者持续升高的阿糖苷酶 $\alpha$ 抗体滴度。

在迟发型患者中开展的随机、双盲、安慰剂对照试验显示，阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗组有可用样本的所有患者（N=59，100%）都对阿糖苷酶 $\alpha$ 产生了IgG抗体。这些患者均为CRIM阳性，与晚发型庞贝病一致。大多数患者在前三个月内产生IgG抗体（血清转换的中位时间为4周）。IgG抗体平均滴度和峰值与不良反应的发生没有明显联系。

在59例可评价患者中，未检测出酶活性抑制呈阳性的抗体。截至第78周，在59例患者中检测出18例（31%）存在抑制细胞摄入的抗体滴度。所有其他患者都显示细胞摄入抑制抗体阴性。在摄入抑制抗体阳性的患者中，IgG滴度有高于摄入抑制阴性患者的趋势。在32例药代动力学（PK）样本可评价患者中，5例患者显示摄入抑制阳性。目前尚未完全理解此现象对于体外抑制有何临床意义。与未产生抑制抗体（第0周）时相比，在产生抑制抗体的5例患者中（第52周），4例患者的清除率数值大约增加至原来的1.2~1.8倍。

在临床研究或上市后环境中，对一些患者进行了阿糖苷酶 $\alpha$ -特异性IgE抗体检测。对出现中度至重度或复发性超敏反应的患者进行了检测，因为怀疑这些患者出现肥大细胞激活。其中一些阿糖苷酶 $\alpha$ -特异性IgE抗体阳性的患者出现速发过敏反应（参见黑框警告、【注意事项】）。



在阿糖苷酶 $\alpha$ 特异性IgE抗体阳性并且发生超敏反应的一些患者中，可以使用较慢的输注速率和较低的起始剂量重新开始阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗，并在密切的临床监督下继续注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗。对阿糖苷酶 $\alpha$ 产生IgE抗体的患者发生速发过敏反应和超敏反应的风险增加，因此，在注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗期间，应该对这些患者进行更加密切的监测。

抗体形成的检测主要取决于检测方法的敏感性和特异性。此外，检测中观察到的抗体阳性率（包括中和抗体）可能受到多个因素的影响，包括检测方法、样本处理、样本采集时间、伴随药物和基础疾病。

### 免疫调节

来自临床试验和已发表文献的关于CRIM-阴性婴儿型患者（IOPD）的免疫调节数据提示，给予未接受过阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗的患者免疫耐受诱导疗法（ITI）（预防性ITI）可能有效预防或减少出现抗阿糖苷酶 $\alpha$ 抗体滴度持续较高（HSAT）。来自少量HSAT患者（有或无抑制活性）的数据显示ITI治疗作用有限。在出现HSAT前便接受预防性ITI治疗的非晚期疾病青年患者中观察到的治疗反应更好，这提示尽早开始ITI治疗能够改善临床结局。可能会需要根据患者的个人需求对ITI方案进行调整。

由于疾病对呼吸肌的进行性作用，庞贝病患者有发生呼吸道感染的风险。庞贝病患者接受免疫抑制剂治疗可能会进一步增加发生重度感染的风险，建议提高警惕。据观察，其中一些患者出现了致死性和危及生命的呼吸道感染。

### 上市后经验

在注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 的上市后用药期间，观察到以下不良反应。因为这些反应是由患者自发报告的，报告人群的大小不确定，所以通常无法可靠地估计这些反应的发生频率，或确定这些反应与药物暴露之间的因果关系。在注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 的上市后经验中，有严重不良反应报告，包括速发过敏反应（参见黑框警告、【注意事项】）。在既往存在肥大性心肌病的婴儿型庞贝病患者中，报告了可能与体液过多有关的急性心肺衰竭（参见黑框警告、【注意事项】）。

在接受注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗的一些患者中，已经观察到复发性不良反应，包括流感样疾病或多种事件同时发生，如发热、寒战、肌痛、关节痛、疼痛或疲乏，多在注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 输注结束后发生，并且通常持续1~3天。大部分患者可以采用较低剂量重新开始注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗，和/或在抗炎药和/或皮质类固醇药物预治疗背景下重新开始注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗，并且可以在密切的临床监督下继续注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 治

疗。

除了临床试验中报告的超敏反应外，以下超敏反应已经有至少 2 例患者报告，包括：速发过敏反应性休克、呼吸衰竭、呼吸停止、心脏停搏、缺氧、呼吸困难、哮鸣、惊厥、四肢厥冷、躁动、神经紧张不安、背痛、喘鸣、咽部水肿、腹痛、呼吸暂停、肌痉挛和结膜炎。此外还有一例甲状旁腺机能亢进病例报告。

在注射用阿糖苷酶  $\alpha$  的上市后安全性经验中，已经报告了全身性反应和免疫介导的皮肤反应，包括继发于膜性肾小球肾炎的蛋白尿和肾病综合征，以及溃疡性和坏死性皮肤病变（参见【注意事项】）。

### 【禁忌】

无。

### 【注意事项】

#### 速发过敏反应和超敏反应

在注射用阿糖苷酶  $\alpha$  输注期间以及输注后 3 小时内，有些患者会出现速发过敏反应和超敏反应。其中一些反应是危及生命的，包括速发过敏反应性休克、心脏停搏、呼吸停止、呼吸窘迫、缺氧、呼吸暂停、呼吸困难、心动过缓、心动过速、支气管痉挛、咽喉缩紧感、低血压、血管性水肿（包括舌或嘴唇肿胀、眶周水肿和面部浮肿）、荨麻疹等。其他伴随反应包括胸部不适/疼痛、哮鸣、呼吸急促、发绀、血氧饱和度降低、惊厥、瘙痒、皮疹、多汗、恶心、头晕、高血压/血压升高、面部潮红/发热感、红斑、发热、苍白、四肢厥冷、躁动、神经紧张不安、头痛、背痛、感觉错乱等。其中一些反应是 IgE 介导的反应。

如果出现速发过敏反应或严重超敏反应，必须立即停止注射用阿糖苷酶  $\alpha$  输注，并给予适当的医学治疗。对于重度反应，一般可以根据临床需要，通过暂停输注、使用抗组胺药、皮质类固醇药物、静脉输液和/或氧疗得到有效治疗。在一些速发过敏反应病例中，还使用了肾上腺素。在注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗期间应确保有适当的医疗支持措施可供随时使用，包括心肺复苏设备。

在发生速发过敏反应或超敏反应后重新进行注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗时，必须考虑到重新治疗的风险和获益。已经有一些患者重新开始治疗，并在密切的临床监督下继续接受注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗。如果决定再次使用本品，应格外小心，并且应提供适当的复苏措施（参见【不良反应】）。

## 输液相关反应

针对婴儿型患者的临床研究中约 50%接受本品治疗的患者和针对晚发型患者的临床研究中 28%接受本品治疗的患者发生了输液相关反应（IAR）。IAR 定义为输液期间或输液后数小时内发生的任何相关不良事件。一些反应为重度反应(参见【不良反应】)。据观察，接受较高剂量（40 mg/kg）治疗的婴儿患者在发生 IAR 时有出现更多症状的趋势。出现高 IgG 抗体滴度的婴儿型患者更频繁发生 IAR 的风险更高。有急性疾病（例如肺炎和脓毒症）的患者在接受本品输液时发生 IAR 的风险更高。本品给药前应仔细考虑患者的临床状态。并应密切监测患者，将所有 IAR、延迟反应和可能的免疫学反应病例报告给上市许可证持有人。

对于发生过 IAR（尤其是速发过敏性反应）的患者，在重新接受本品给药时应谨慎治疗（参见【不良反应】）。对于出现轻度和短暂影响的患者，可能不需要给予药物治疗或停止输液。通过降低输液速率、暂时中断输液或治疗前用药（通常口服抗组胺药和 / 或退热药和 / 或皮质类固醇）可有效控制大多数反应。IAR 可在本品输注期间的任何时间发生，或通常在输液后 2 小时内发生，在较高输液速率下发生的可能性更大。

晚发庞贝病患者可能存在心脏和呼吸功能受损，这可能导致这些患者有更高的风险因输液相关反应而出现重度并发症。因此，在接受本品给药期间，应更密切地监测这些患者。

## 免疫介导反应

在阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗期间，已经报道了免疫介导的皮肤反应，包括溃疡性和坏死性皮肤病变（参见【不良反应】）。在阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗期间，已经观察到全身性免疫介导反应，包括可能的三型免疫介导反应。这些反应可在阿糖苷酶 $\alpha$ 输注开始后数周至3年内发生。对一例患者进行的皮肤活检结果表明，病变中存在抗-rhGAA抗体。还有1例患者出现重度炎性关节病，且伴随发热和红细胞沉降速率升高。在接受阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗且抗-rhGAA IgG抗体滴度持续阳性的一些庞贝病患者中，观察到继发于膜性肾小球肾炎的肾病综合征。这些患者的肾活检结果显示有免疫复合物沉积。中断治疗后患者情况有所好转。因此，患者在接受阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗时应该定期进行尿液分析（参见【不良反应】）。

在阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗期间，应监测患者是否出现波及皮肤和其他器官的全身性免疫介导反应的体征和症状。如果患者出现免疫介导的反应，应考虑停止阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗，并给予适当的医学治疗。在出现免疫介导反应后重新进行阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗时，必须考虑到

重新治疗的风险和获益。已经有一些患者重新开始治疗，并在密切的临床监督下继续接受阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗。在对儿童庞贝病免疫耐受诱导方面具有丰富的临床经验的专家的管理下，阿糖苷酶 $\alpha$ 联合免疫耐受诱导治疗也可能有助于提高阿糖苷酶 $\alpha$ 的耐受性。

### 急性心肺衰竭风险

有急性呼吸疾病或者心脏和/或呼吸功能受损的患者在接受阿糖苷酶 $\alpha$ 输注时存在心脏或呼吸功能损害程度严重加重的风险。在阿糖苷酶 $\alpha$ 输注期间，应提供适当的医疗支持措施和监测措施，一些患者可能需要更长时间的观察，应根据患者的需要进行个体化观察。在伴有心脏肥大的婴儿型庞贝病患者中，已经观察到急性心肺衰竭，这可能与阿糖苷酶 $\alpha$ 静脉给药过程中体液过多有关（参见【用法用量】）。

### 在实施全麻以进行中心静脉插管期间发生心律失常和心源性猝死的风险

心肌和骨骼肌（包括呼吸肌）重度肌无力可能导致全麻过程变得复杂。因此，在实施全麻时应谨慎操作。在伴有心脏肥大的婴儿型庞贝病患者中，在实施全麻以进行中心静脉插管期间已经观察到室性心律失常和心动过缓，从而导致心脏停搏或死亡，或者需要心脏复苏或除颤。

### 抗体形成风险

婴儿型庞贝病患者应在疾病病程早期进行交叉反应免疫物质(CRIM)的评估，并由一名在庞贝病免疫耐受诱导方面具有丰富临床经验的专家进行管理以优化治疗。据报告，在开始阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗前给予以及同时给予免疫诱导耐受治疗可能有助于提高CRIM阴性患者对阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗的耐受性。CRIM状态显示与免疫原性以及患者对酶替代疗法的反应有关。与CRIM阳性的婴儿比较，接受阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗的CRIM阴性婴儿型庞贝病婴儿患者在持续存在高滴度IgG抗体以及阳性抑制性抗体方面表现出较差的临床反应（参见【不良反应】）。

在临床研究中，大部分患者出现阿糖苷酶 $\alpha$ 的IgG抗体，尤其是在治疗的前3个月内。证据表明，某些出现持续较高IgG抗体滴度的患者，包括CRIM阴性患者(即，通过蛋白质印迹分析未检测出和/或基于基因型预测不存在内源性GAA蛋白的患者)可能会出现阿糖苷酶 $\alpha$ 临床治疗疗效降低，例如，运动功能丧失、呼吸机依赖或死亡。

建议对患者进行IgG抗体形成监测，每3个月一次，持续2年，此后每年监测一次。如果患者发生了超敏反应、其他免疫介导的反应或临床治疗无效，可以考虑进行IgG滴度检测。对于临床疗效下降的患者，也可以进行抑制抗体活性检测。如果患者发生速发过敏反应或超敏反应，也可以进行抗阿糖苷酶 $\alpha$ 的IgE抗体及其他过敏反应介质检测（参见

【不良反应】)。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 孕妇

#### 风险总结

来自阿糖苷酶 $\alpha$ 妊娠期用药上市后报告和已发表病例报告的数据未发现与阿糖苷酶 $\alpha$ 相关的重大出生缺陷、流产或孕妇与胎儿不良结局的风险。妊娠期间是否继续使用该药治疗庞贝病应针对孕妇进行个体化评估。庞贝病未经治疗可能会导致孕妇的疾病症状加重。

在小鼠和家兔的生殖研究中，分别于器官形成期期间以产生 0.4 或 0.5 倍于人体稳态血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)暴露量的剂量给药，未发现任何胚胎-胎仔发育毒性的证据。在 0.4 倍于人体稳态 AUC 的母体暴露量时，观察到哺乳期间小鼠幼崽的死亡率增加。

在适应症人群中，重大出生缺陷和流产的估计背景风险不详。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。

未经治疗的庞贝病与某些孕妇的呼吸系统和肌肉骨骼症状恶化有关。

#### 动物研究数据

所有生殖研究都设有苯海拉明预处理，以预防或减少超敏反应。通过与仅给予苯海拉明的对照组进行比较，评价了阿糖苷酶 $\alpha$ 的作用。在器官形成期每天对小鼠和家兔静脉(IV)给予阿糖苷酶 $\alpha$ ，最高剂量为40 mg/kg (分别是两周一次推荐人用剂量稳态AUC值的0.4倍和0.5倍)，阿糖苷酶 $\alpha$ 对胚胎-胎仔发育没有影响。在器官形成期至哺乳期，每隔一天对小鼠静脉给予40 mg/kg阿糖苷酶 $\alpha$  (该剂量是两周一次推荐人用剂量稳态AUC值的0.4倍)，结果导致哺乳期的后代死亡率增加。

### 哺乳期女性

#### 风险总结

现有发表文献表明，阿糖苷酶 $\alpha$ 可能会在人乳中分泌。尚无关于阿糖苷酶 $\alpha$ 对母乳喂养婴儿产生不良影响的报告。尚无关于阿糖苷酶 $\alpha$ 对乳汁分泌的影响的信息。应同时考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处以及母亲对阿糖苷酶 $\alpha$ 的临床需求及阿糖苷酶 $\alpha$ 或孕妇基础疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

哺乳期女性可考虑在阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗期间以及阿糖苷酶 $\alpha$ 给药后 24 小时内中断哺乳、挤出并丢弃乳汁，以尽可能减少药物在母乳喂养婴儿体内的暴露。

## 【儿童用药】

阿糖苷酶 $\alpha$ 在庞贝病儿科患者中的安全性和有效性已经确立。

有三项独立的临床试验评估了阿糖苷酶 $\alpha$ 在57例未接受过治疗的0.2月龄至3岁半婴儿型庞贝病患者中的安全性和有效性（参见【临床试验】）。

在一项入选了90例晚发型（非婴儿型）庞贝病儿科患者的随机、双盲、安慰剂对照研究中，评价了阿糖苷酶 $\alpha$ 的安全性和有效性，其中包括2例16岁或以下的患者（参见【临床试验】）。

速发过敏反应、超敏反应和急性心肺衰竭在儿科患者中都有发生（参见黑框警告、【注意事项】）。此外，儿科患者在实施全麻以进行中心静脉插管时，也有心律失常和心源性猝死病例报告（参见【注意事项】）。

## 【老年用药】

这项随机、双盲、安慰剂对照研究入组的65岁以上患者数量不足（ $n=4$ ），不能确定老年患者与年轻患者之间的治疗应答是否存在差异（参见【临床试验】）。

## 【药物相互作用】

尚未进行注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 的药物相互作用研究或体外代谢研究。

## 【药物过量】

尚未获得注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 过量用药的经验。

## 【临床试验】

### 婴儿型庞贝病临床试验

有三项独立的临床试验评估了阿糖苷酶 $\alpha$ 在57例未接受过治疗的0.2月龄至3岁半婴儿型庞贝病患者中的安全性和有效性。

研究1是一项国际性、多中心、开放性临床试验，在18例婴儿型庞贝病患者中开展。本研究在2003年至2005年间进行。以1:1的比例对患者进行随机分组，给予20 mg/kg或40 mg/kg阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗，每2周一次，治疗持续时间为52~106周。该研究仅入选了首次输注年龄为7月龄或以下的患者，有庞贝病和心脏肥大临床体征，并且在进入研究时不需要通气支持。14例患者显示免疫学交叉反应物质（CRIM）阳性，4例患者显示CRIM阴性。

通过对阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗组在18月龄时死亡或需要侵入性通气支持的患者比例与年龄相仿、疾病严重程度相似且未接受治疗的婴儿型庞贝病患者历史队列的死亡率进行比

较，评估了阿糖苷酶  $\alpha$  治疗的有效性。在历史队列中，通过回顾性医疗记录审查，确定了 61 例在 1982 年至 2002 年间出生、6 个月时诊断为婴儿型庞贝病并且未接受过治疗的患者。到 18 月龄时，在 18 例接受阿糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者中，有 15 人（83%）存活且不需要侵入性通气支持，3 人需要侵入性通气支持，而 61 例历史对照患者中仅一人存活（2%）。20 mg/kg 与 40 mg/kg 剂量组间的患者结局没有差异。

该研究的其他结局指标包括运动功能非盲态评估，评估采用 Alberta 婴儿运动量表（AIMS），该量表是评估婴儿运动能力的工具，可以评估截至 18 月龄的婴儿运动发育成熟度。尽管有 13 例患者显示运动能力增强，但是与同龄的正常婴儿相比，大部分患者的运动发育明显滞后。经过 12 个月的阿糖苷酶  $\alpha$  治疗后，最初显示运动能力增强的 9 例患者中，有 2 人的运动能力在继续治疗时发生退化。

通过超声心动图评价了药效学作用指标，左心室质量指数（LVMI）从基线至第 12 个月的变化。在同时有基线和第 12 个月超声心动图数据的 15 例患者中，与基线 LVMI 相比，第 12 个月的 LVMI 下降（平均降幅 118 g/m<sup>2</sup>，范围：45~193 g/m<sup>2</sup>）。不过，LVMI 下降幅度与临床结局指标、无呼吸机生存没有相关性。

研究 2 是一项国际、多中心、非随机、开放性临床试验，该研究入选了 21 例首次输注年龄为 3 月龄至 3 岁半的婴儿型庞贝病患者。18 例患者显示 CRIM 阳性，3 例患者显示 CRIM 阴性，所有患者都接受了 20 mg/kg 阿糖苷酶  $\alpha$  治疗，每隔一周一次，持续治疗至第 104 周。在 21 例患者中，有 5 人在首次输注时接受了侵入性通气支持。

主要结局指标是治疗结束时的生存患者比例。在 52 周中期分析时，21 例患者中有 16 人存活。16 例患者在首次输注时没有接受侵入性通气支持；经过 52 周治疗后，4 人死亡，2 人需要侵入性通气支持，10 人不需要侵入性通气支持。在基线时接受侵入性通气支持的 5 例患者中，第 52 周，有 1 人死亡，4 人仍然需要侵入性通气支持。

研究 3 是一项开放性、单中心试验，在通过新生儿筛查项目确诊庞贝病的 18 例婴儿型庞贝病患者中开展。所有患者都是 CRIM 阳性，在 6 月龄之前接受了阿糖苷酶  $\alpha$ （首次输注年龄为 0.2~5.8 月龄）。16 例患者在分析时达到 18 月龄，患者（100%）全部存活且不需要侵入性通气支持。

### 婴儿型庞贝病免疫耐受诱导

已在 1 项临床试验、1 项针对在开始治疗时未接受过酶替代疗法（ERT）治疗的患者回顾性队列审查和 1 项针对在开始免疫耐受诱导（ITI）治疗时已接受过阿糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者的临床试验中评估了患者接受 ITI 和阿糖苷酶  $\alpha$  治疗的情况。

回顾性队列审查在 Duke 中心识别出 21 例 CRIM 阴性 IOPD 患者，其中 19 例患者在开始 ITI 治疗时未接受过 ERT 治疗。在这 21 例患者中，16 例患者存活至研究结束，从开始 ERT 治疗至最终评估的中位时间为 44.6 个月（范围：5.7-105.47）；5 例患者死于呼吸衰竭和疾病进展，所有这些患者在开始 ERT+ITI 治疗时均未接受过 ERT 治疗。尽早诊断并尽早接受 ITI 联合 ERT 初始治疗的青年患者与在年龄较大时接受相同方案治疗的患者相比，有生存率改善的趋势。研究数据表明，预防性 ITI 治疗可随时间预防或减少抗阿糖苷酶  $\alpha$  抗体的出现，这可能维持 ERT 的临床获益，改善 CRIM 阴性 IOPD 患者的生存期。

### 晚发型庞贝病临床试验

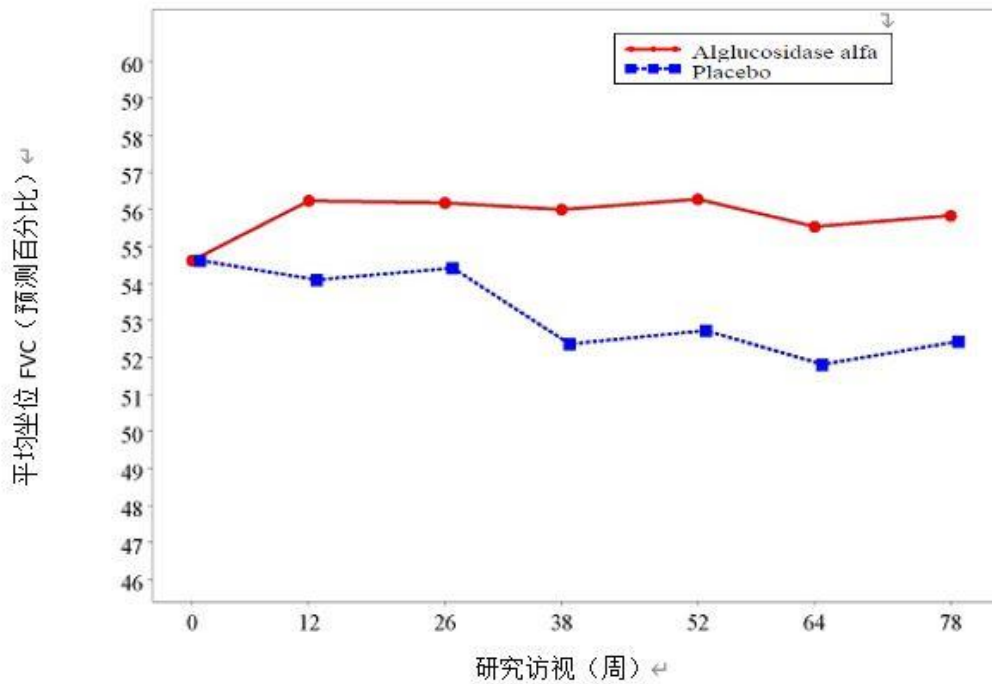
在一项入选了 90 例 10~70 岁晚发型庞贝病患者的随机、双盲、安慰剂对照研究中，对阿糖苷酶  $\alpha$  的安全性和有效性进行了评估。在阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组，最年轻的患者年龄为 16 岁，在安慰剂治疗组，最年轻的患者年龄为 10 岁。所有患者都未曾接受酶替代疗法。以 2:1 的比例对患者随机分组，给予 20 mg/kg 阿糖苷酶  $\alpha$  ( $n=60$ ) 或安慰剂治疗 ( $n=30$ )，每隔一周一次，持续治疗 78 周（18 个月）。在该研究人群中，阿糖苷酶  $\alpha$  组包括 34 例男性、26 例女性 ( $n=60$ )，安慰剂组包括 11 例男性和 19 例女性 ( $n=30$ )。在基线时，所有患者都能走动（一些患者需要步行辅助装置），在清醒状态和保持坐位时不需要侵入性通气支持或非侵入性通气支持，坐位用力肺活量（FVC）的预测值百分比为 30%~79%。研究排除了 6 分钟内不能步行 40 米或不能进行适当的肺部和肌肉功能检测的患者。

在 90 例患者中，共有 81 人完成试验。9 例患者停止研究，其中阿糖苷酶  $\alpha$  组 5 例，安慰剂组 4 例。3 例患者由于不良事件而停止研究，其中阿糖苷酶  $\alpha$  组 2 例，安慰剂组 1 例。

在进入研究时，所有患者的平均坐位 FVC 预测值百分比约为 55%。78 周后，阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组患者的平均 FVC 预测值百分比升高到 56.2%，安慰剂治疗组患者的平均 FVC 预测值百分比升高到 52.8%，表明注射用阿糖苷酶  $\alpha$  的治疗效应为 3.4%（95%置信区间：[1.3%~5.5%]； $p=0.004$ ）。阿糖苷酶  $\alpha$  治疗组患者的 FVC 预测值百分比达到稳定（参见图 1）。



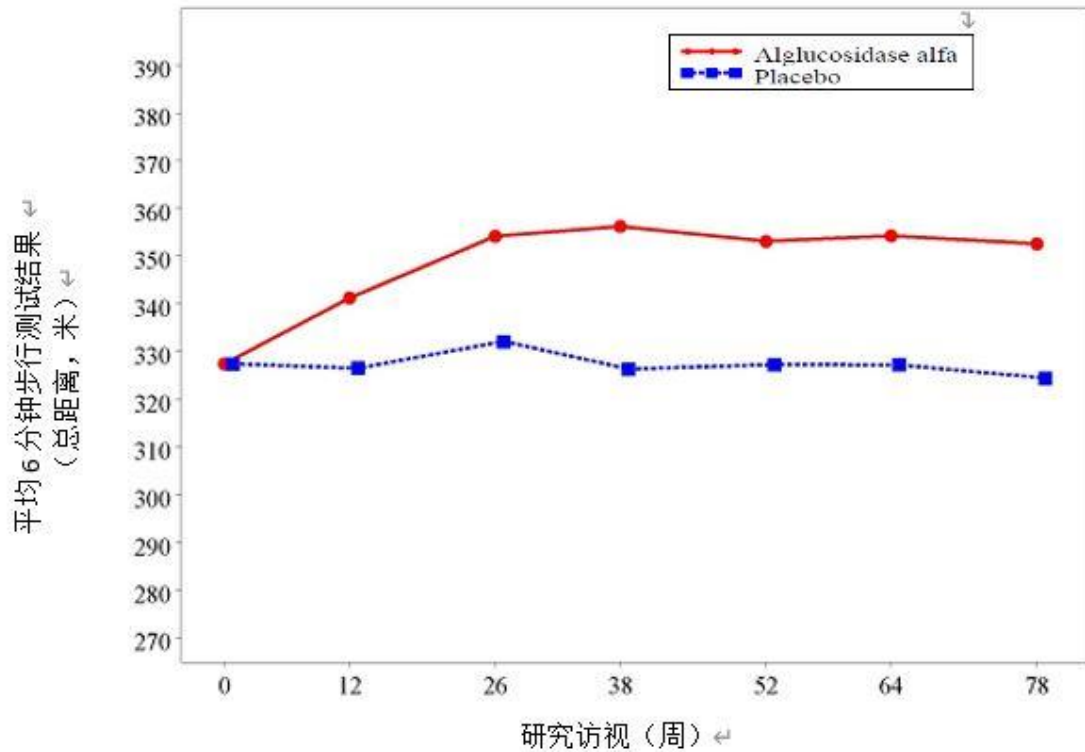
图 1: 平均坐位 FVC (预测百分比) 随时间的变化



注: 按照基线值调整的 ANCOVA 最小二乘平均值

在入组研究时, 所有患者的平均 6 分钟步行测试 (6MWT) 结果大约为 330 米。78 周后, 注射用阿糖苷酶  $\alpha$  治疗患者的平均 6MWT 距离增加了 25 米, 安慰剂治疗患者的平均 6MWT 距离减少了 3 米, 表明注射用阿糖苷酶  $\alpha$  的治疗效应为 28 米 (95% 置信区间: [-1 米至 52 米];  $p=0.06$ ) (参见图 2)。

图 2：平均 6 分钟步行测试总距离随时间的变化



注：按照基线值调整的 ANCOVA 最小二乘平均值

## 【药理毒理】

### 临床药理学

#### 作用机制

庞贝病（酸性麦芽糖酶缺乏，糖原贮积病 II 型，GSD II，糖原病 II 型）是一种由于溶酶体酶  $\alpha$ -葡萄糖苷酶（GAA）缺失或该酶严重缺乏所致的遗传性糖原代谢障碍。

阿糖苷酶  $\alpha$  可作为外源性 GAA 的来源。研究发现，阿糖苷酶  $\alpha$  通过 GAA 分子上的碳水化合物基团与细胞表面的甘露醇-6-磷酸受体结合后进入细胞并转运到溶酶体中，在溶酶体内发生蛋白裂解并而升高酶活性，在糖原分解中发挥酶活性。

#### 毒理研究

遗传毒性：未进行遗传毒性试验。

生殖毒性：

小鼠静脉注射给予阿糖苷酶  $\alpha$  剂量高达 40mg/kg，隔天一次（血浆 AUC 为 64.6mg•min/mL，为人推荐的每 2 周给药一次时稳态暴露量的 0.4 倍），未见对生育力和生殖行为的影响。

妊娠小鼠和兔静脉注射给予阿糖苷酶  $\alpha$ ，最高剂量为 40mg/kg（血浆 AUC 分别为

64.6mg•min/mL 和 85mg•min/mL，分别为人推荐的每 2 周给药一次时稳态暴露量的 0.4 倍和 0.5 倍)，未见对生育力和胎仔的影响。

致癌性：未进行动物致癌试验。

### 【药代动力学】

在 13 例 1 月龄至 7 月龄庞贝病患者中对阿糖苷酶  $\alpha$  的药代动力学进行了研究，这些患者接受了 20 mg/kg（约 4 小时输注）或 40 mg/kg（约 6.5 小时输注）阿糖苷酶  $\alpha$  治疗，每 2 周 1 次。在采用人工合成的底物进行活性检测时，对阿糖苷酶  $\alpha$  血浆浓度进行了测量。在 20 至 40 mg/kg 剂量范围内，全身暴露量与剂量大致成比例关系。根据 4 小时静脉输注 20 mg/kg 阿糖苷酶  $\alpha$  后 12 小时内采集的药代动力学血样（n=5），估算的平均 AUC 值为 811 mcg•h/mL，变异系数[CV]为 17%， $C_{max}$  值为 162 mcg/mL，变异系数为 19%，清除率为 25 mL/h/kg，变异系数为 16%，半衰期为 2.3 小时，变异系数为 17%。

在另外一项入选了 14 例 6 月龄至 3 岁半的婴儿型庞贝病患者临床试验中，也对阿糖苷酶  $\alpha$  的药代动力学进行了评价，这些患者接受了 20 mg/kg 阿糖苷酶  $\alpha$  治疗，每 2 周一次，每次输注 4 小时。药代动力学参数与 1 月龄至 7 月龄的婴儿型庞贝病患者在接受 20 mg/kg 阿糖苷酶  $\alpha$  治疗时的药代动力学参数具有相似性。

在 21 例接受阿糖苷酶  $\alpha$  治疗并且有第 12 周药代动力学和抗体滴度数据的患者中，有 19 人产生了抗阿糖苷酶  $\alpha$  抗体。在第 12 周的抗体滴度 $\geq$ 12,800 的 5 例患者中，清除率从第 1 周至第 12 周平均增加了 50%（范围：5%~90%）。在其他 14 例第 12 周的抗体滴度 $<$ 12,800 的患者中，第 1 周和第 12 周的平均清除率数值相似。

### 【贮藏】

2~8°C 保存

### 【包装】

1 瓶/盒；10 瓶/盒

玻璃瓶（I 型玻璃），带有瓶塞（硅化丁基橡胶）

### 【有效期】

36 个月。

### 【执行标准】

进口药品注册标准：JS20200102

**【批准文号】**

药品批准文号：国药准字SJ20150049

**【药品上市许可持有人】**

名称：Sanofi B.V.

注册地址：Paasheuvelweg 25,1105 BP Amsterdam, The Netherlands

**【生产企业】**

生产厂和包装厂：Genzyme Ireland Limited

地址：IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland

**【国内联系机构】**

名称：赛诺菲（中国）投资有限公司

地址：北京市朝阳区建国路112号7层

咨询电话：800 820 8884 或 400 820 8884