

MYOZYME®

ALGLUCOSIDASA ALFA

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myozyme 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 50 mg de alglucosidasa alfa.

Después de la reconstitución, la solución contiene 5 mg de alglucosidasa alfa* por ml y después de la dilución, la concentración varía de 0,5 mg a 4 mg/ml.

* La α -glucosidasa ácida humana se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de mamíferos procedentes de ovario de hámster chino (CHO).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

2.1 Descripción de la Estructura

La alfa-glucosidasa ácida humana recombinante (alglucosidasa alfa o rhGAA) se expresa en células CHO transfectadas con un ADNc de hGAA que codifica una cadena peptídica (incluida la secuencia señal) que tiene una longitud de 952 aminoácidos. La molécula de rhGAA se secreta como el precursor glucosilado o la forma de la molécula de 110 kD. El peso molecular calculado de la cadena peptídica codificada por el ADNc es de 105,341 daltons; la fórmula molecular correspondiente $C_{4758}H_{7249}N_{1274}O_{1370}S_{35}$.

Nombre Químico del principio activo: Human glucosidase, prepro- α -[199-arginine,223-histidine] Ver Anexo Figura 1 Secuencia de aminoácidos y Figura 2 Enlaces disulfuro

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Myozyme está indicado como terapia enzimática de sustitución (TES) a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (déficit de α -glucosidasa ácida).

Myozyme está indicado para pacientes adultos y pediátricos de todas las edades.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Myozyme deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe u otras enfermedades metabólicas o neuromusculares hereditarias.

Posología

La pauta posológica recomendada de alglucosidasa alfa es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada 2 semanas.

La respuesta del paciente al tratamiento debe evaluarse de forma rutinaria conforme a una evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Pacientes pediátricos y pacientes de edad avanzada

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando Myozyme se administre a pacientes pediátricos de todas las edades o pacientes de edad avanzada.

Pacientes con Insuficiencia renal o hepática

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Myozyme en pacientes con deterioro hepático o renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos grupos de pacientes.

Forma de administración

Myozyme debe administrarse en perfusión intravenosa.

La administración de las perfusiones se debe incrementar progresivamente. Se recomienda que la velocidad inicial de perfusión sea de 1 mg/kg/hora, y que se aumente de forma gradual en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos si no aparecen signos de reacciones asociadas con la perfusión (RAIs) hasta que se alcance una velocidad máxima de 7 mg/kg/hora. Las reacciones asociadas con la perfusión se describen en la sección 4.8.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración; ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad (reacción anafiláctica) potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes cuando la reexposición no sea eficaz (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad/Reacciones anafilácticas

Se han notificado reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales, incluyendo el shock anafiláctico, en pacientes con enfermedad infantil o de inicio tardío durante las perfusiones de Myozyme (ver sección 4.8). Dada la posibilidad de aparición de reacciones graves asociadas con la perfusión, se debe disponer de adecuadas medidas médicas de apoyo, incluyendo un equipo de reanimación cardiopulmonar, al administrar Myozyme. Si se presentan reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad graves, debe considerarse la inmediata interrupción de la perfusión de Myozyme y se iniciará el tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse los protocolos clínicos actuales para el tratamiento de urgencia de las reacciones anafilácticas.

Reacciones asociadas con la perfusión

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con Myozyme en ensayos clínicos de la enfermedad de Pompe infantil y el 28% de los pacientes tratados con Myozyme en un ensayo clínico de enfermedad de Pompe de inicio tardío desarrollaron reacciones asociadas con la perfusión. Las reacciones asociadas con la perfusión se definen como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante la perfusión o durante las horas siguientes a la misma. Algunas reacciones fueron graves (ver sección 4.8). En los pacientes con enfermedad infantil tratados con una dosis mayor (40 mg/kg), se observó una tendencia a experimentar más síntomas al desarrollar reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con enfermedad infantil que desarrollan títulos altos de anticuerpos IgG parecen tener mayor riesgo de desarrollar, más frecuentemente, reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con una enfermedad aguda (por ejemplo, neumonía, septicemia) en el momento de la perfusión de Myozyme parecen presentar un mayor riesgo de desarrollar reacciones asociadas a la perfusión.

Se debe considerar detenidamente el estado clínico del paciente antes de la administración de Myozyme. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados y deben notificarse al titular de la autorización de comercialización todos los casos de reacciones asociadas a la perfusión, reacciones de tipo diferido y posibles reacciones inmunológicas.

Los pacientes que han experimentado reacciones asociadas a la perfusión (y, en particular, reacciones anafilácticas) deben tratarse con precaución al volver a administrar Myozyme (ver secciones 4.3 y 4.8). Los efectos leves y transitorios pueden no requerir tratamiento médico o interrupción de la perfusión. La mayoría de las reacciones asociadas con la perfusión se han controlado de forma efectiva mediante la reducción de la velocidad de perfusión, la interrupción temporal de la misma o el pretratamiento, generalmente con antihistamínicos orales, antipiréticos y/o corticosteroides. Las reacciones asociadas a la perfusión pueden producirse en cualquier momento durante la administración de Myozyme, en general hasta 2 horas después, y con mayor probabilidad, con velocidades de perfusión más altas.

Los pacientes con un estado avanzado de la enfermedad de Pompe pueden tener la función respiratoria y cardíaca comprometida, lo que puede predisponerles a un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves derivadas de reacciones asociadas con la perfusión. Por tanto, se debe vigilar estrechamente a estos pacientes durante la administración de Myozyme.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, la mayoría de pacientes desarrollaron anticuerpos de IgG a la alglucosidasa alfa, principalmente en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se espera que la seroconversión se produzca en la mayoría de los pacientes tratados con Myozyme. En los pacientes con enfermedad de inicio en la infancia tratados con una dosis mayor (40 mg/kg), se observó una tendencia a desarrollar títulos mayores de anticuerpos IgG. No parece que haya una correlación entre la aparición de las reacciones asociadas a la perfusión y el período de formación de anticuerpos IgG. Un número limitado de pacientes evaluados con presencia de IgG dio resultado positivo en relación con los efectos inhibidores en las pruebas in vitro. Debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a la limitada experiencia con que se cuenta hasta la fecha, aún no se ha determinado enteramente el efecto de la formación de anticuerpos IgG sobre la seguridad y la eficacia. La probabilidad de un resultado desfavorable y de desarrollar niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG parece mayor entre los pacientes negativos para CRIM (pacientes negativos para material inmunológico con reactividad cruzada en los que no se detectó proteína GAA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot") que entre los pacientes positivos para CRIM en los que se detectó la proteína GAA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot" y/o se predijo en función del genotipo. No obstante, también se pueden observar niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG en algunos pacientes positivos para CRIM. Se cree que la causa del resultado clínico desfavorable y el desarrollo de niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG es multifactorial. Los niveles de anticuerpos IgG deberían ser controlados regularmente.

En los pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad también se pueden analizar los niveles de anticuerpos IgE frente a alglucosidasa alfa y de otros mediadores de la anafilaxia. Los pacientes que desarrollan anticuerpos IgE frente a la alglucosidasa alfa parecen tener mayor riesgo de aparición de reacciones asociadas a la perfusión cuando se vuelve a administrar Myozyme (ver sección 4.8). En consecuencia, estos pacientes deben ser controlados más estrechamente durante la administración de Myozyme. Algunos pacientes IgE positivos se han reexponidos con éxito a Myozyme empleando una velocidad de perfusión más lenta a dosis iniciales más bajas y han continuado recibiendo Myozyme bajo estrecha supervisión clínica.

Reacciones inmunomediadas

Se han notificado reacciones cutáneas extensas, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con alglucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas (ver sección 4.8). Se observó síndrome nefrótico en algunos pacientes con enfermedad de Pompe tratados con alglucosidasa alfa y que presentaban con niveles elevados de anticuerpos IgG (≥ 102.400) (ver sección 4.8). En estos pacientes la biopsia renal mostró depósito de inmunocomplejos. Los pacientes mejoraron después de interrumpir el tratamiento. Por tanto, se recomienda realizar análisis de orina periódicos a los pacientes que presenten niveles elevados de anticuerpos IgG.

Se debe monitorizar a los pacientes durante el tratamiento con alglucosidasa alfa para los signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por el sistema inmunitario que afecten a la piel y otros órganos. En caso que se produzcan reacciones inmunitarias, se debe considerar la interrupción de la administración de alglucosidasa alfa e iniciar un tratamiento médico adecuado. Los riesgos y beneficios de una nueva administración de alglucosidasa alfa tras una reacción inmunológica deben ser considerados. En algunos pacientes se ha logrado reiniciar con éxito el tratamiento y han continuado recibiendo alglucosidasa alfa bajo

una estrecha supervisión clínica.

Inmunomodulación

Los datos de inmunogenicidad de los ensayos clínicos y la literatura publicada en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD, por sus siglas en inglés) negativos para CRIM sugieren que la administración de la pauta posológica de inducción de la tolerancia inmune (ITI) administrada a pacientes sin tratamiento previo con alglucosidasa alfa (ITI profiláctica) puede ser eficaz para prevenir o reducir el desarrollo de niveles elevados y sostenidos de anticuerpos (HSAT, por sus siglas en inglés) contra la alglucosidasa alfa. Los datos de un número pequeño de pacientes con HSAT, con o sin actividad inhibitoria, mostraron un efecto de tratamiento ITI limitado. Se observaron mejores respuestas al tratamiento en pacientes más jóvenes con enfermedad menos avanzada que recibieron ITI profiláctica antes del desarrollo de HSAT, lo que sugiere que el inicio temprano de ITI puede dar lugar a mejores resultados clínicos. Se puede necesitar que las pautas posológicas de ITI se adapten a las necesidades individuales del paciente (ver sección 5.1).

Los pacientes con enfermedad de Pompe presentan riesgo de infecciones respiratorias debido a los efectos progresivos de la enfermedad sobre los músculos respiratorios. Los pacientes con enfermedad de Pompe tratados con agentes inmunosupresores pueden tener además un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves, por lo que se recomienda vigilancia. Se han observado infecciones respiratorias mortales y potencialmente mortales en algunos de estos pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales sobre interacciones. Como se trata de una proteína recombinante humana, es improbable que con alglucosidasa alfa se den interacciones con medicamentos mediados por el citocromo P450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de la alglucosidasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Myozyme no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Es posible que la alglucosidasa alfa se excrete en la leche materna. Como no se dispone de datos sobre los efectos producidos en los recién nacidos expuestos al fármaco a través de la leche materna, se recomienda interrumpir la lactancia cuando se utilice Myozyme.

Fertilidad

No existen datos clínicos acerca de los efectos de la alglucosidasa alfa en la fertilidad. Los datos preclínicos no revelaron ningún hallazgo significativo adverso (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado que se han referido mar eos como reacción asociada a la perfusión, es posible que la capacidad para conducir y utilizar máquinas pudiera verse afectada el día que se realice la perfusión.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

En ensayos clínicos, se trató con Myozyme a 39 pacientes con enfermedad de Pompe infantil durante más de tres años (168 semanas, con una media de 121 semanas; ver sección 5.1). Las reacciones adversas notificadas en al menos 2 pacientes se indican en la Tabla 1, según el sistema de clasificación de órganos. Las reacciones adversas fueron principalmente de intensidad leve a moderada, y casi todas se produjeron durante la perfusión o durante las 2 horas siguientes a la misma (reacciones asociadas a la perfusión). Las reacciones graves asociadas a la perfusión que se han notificado son urticaria, estertores, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, broncoespasmo, taquipnea, edema periorbital e hipertensión.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

En un estudio controlado con placebo de 78 semanas de duración, 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, con edades comprendidas entre 10 y 70 años, recibieron tratamiento con Myozyme o placebo asignado aleatoriamente en una relación 2:1 (ver sección 5.1). En general, el número de pacientes que experimentaron reacciones adversas y reacciones adversas graves fue comparable entre los dos grupos. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron las reacciones asociadas a la perfusión, apareciendo en un número ligeramente superior de pacientes del grupo de Myozyme que del grupo placebo (28% frente al 23%). La mayoría de estas reacciones no fueron graves pero sí de intensidad leve a moderada y se resolvieron espontáneamente. Las reacciones adversas notificadas en al menos 2 pacientes se recogen en la Tabla 1. Las reacciones adversas graves notificadas en 4 pacientes tratados con Myozyme fueron: angioedema, molestias en el pecho, opresión en la garganta, dolor de pecho no cardiaco y taquicardia supraventricular. Las reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE.

Tabla 1: Reacciones adversas (notificadas en al menos 2 pacientes) y reacciones adversas notificadas en el entorno postcomercialización, los programas de acceso expandido y los ensayos clínicos no controlados, según la Clasificación de Órganos y Sistemas y presentadas según las categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras veces ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras veces ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Debido a la pequeña población de pacientes, una reacción adversa notificada en 2 pacientes se clasifica como frecuente. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones se presentan en orden de gravedad decreciente.

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacción adversa (Nivel de término preferente) | | Reacciones adversas adicionales ⁴ |
|-------------------------------------|-------------|---|---|---|
| | | Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia ¹ | Enfermedad de Pompe de inicio tardío ² | Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia y tardío |
| Trastornos del sistema inmunológico | frecuente | | Hipersensibilidad | |
| Trastornos psiquiátricos | frecuente | Agitación | | |
| | no conocida | | | Agitación Inquietud |
| Trastornos del sistema nervioso | frecuente | Temblores | Mareos Parestesia Cefalea ³ | |
| | no conocida | | | Temblores Cefalea |
| Trastornos oculares | no conocida | | | Conjuntivitis |

| | | | | |
|---|---------------|--|---|---|
| Trastornos cardiacos | muy frecuente | Taquicardia | | |
| | frecuente | Cianosis | | |
| | no conocida | | | Parada cardiaca Bradicardia Taquicardia Cianosis |
| Trastornos vasculares | muy frecuente | Sofocos | | |
| | frecuente | Hipertensión Palidez | Sofocos | |
| | no conocida | | | Hipertensión Hipotensión Vasoconstricción Palidez |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | muy frecuente | Taquipnea Tos | | |
| | frecuente | | Opresión en la garganta | |
| | no conocida | | | Parada respiratoria Apnea Dificultad respiratoria Broncoespasmo Sibilancia Edema faríngeo Disnea Taquipnea Opresión en la garganta Estridor Tos |
| Trastornos gastrointestinales | muy frecuente | Vómitos | | |
| | frecuente | Arcadas Náuseas | Diarrea Vómitos Náuseas ³ | |
| | no conocida | | | Dolor abdominal Arcadas |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | muy frecuente | Urticaria Erupción cutánea | | |
| | frecuente | Eritema Erupción maculopapular Erupción macular Erupción papular Prurito | Urticaria Erupción papular Prurito Hiperhidrosis | |

| | | | | |
|---|---------------|----------------------------------|---|--|
| | no conocida | | | Edema periorbital Livedo reticularis Lagrimeo aumentado Erupción Eritema Hiperhidrosis |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | frecuente | | Espasmos musculares Sacudidas musculares Mialgia | |
| | no conocida | | | Artralgia |
| Trastornos renales y urinarios | no conocida | | | Síndrome nefrótico Proteinuria |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | muy frecuente | Pirexia | | |
| | frecuente | Irritabilidad Escalofríos | Pirexia Malestar en el pecho Edema periférico Hinchazón local Fatiga ³ Sensación de calor | |
| | no conocida | | | Dolor torácico Edema facial Sensación de calor Pirexia Escalofríos Malestar torácico Irritabilidad Frialdad periférica Dolor en el lugar de perfusión Reacción en el lugar de perfusión Inflamación en el lugar de la perfusión Induración en el lugar de la perfusión Extravasación en el lugar de la perfusión |
| Exploraciones complementarias | muy frecuente | Saturación de oxígeno disminuida | | |

| | | | | |
|--|-------------|---|----------------------------|---|
| | frecuente | Frecuencia cardiaca aumentada Presión arterial aumentada Temperatura corporal elevada | Presión arterial aumentada | |
| | no conocida | | | Saturación de oxígeno disminuida Frecuencia cardiaca aumentada |

¹ Reacciones notificadas en 39 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia de 2 ensayos clínicos.

² Reacciones notificadas en 60 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío en un ensayo clínico controlado frente a placebo.

³ Reacciones notificadas más frecuentemente en el grupo placebo que en el grupo de Myozyme en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

⁴ Reacciones adversas adicionales en la postcomercialización, los programas de acceso expandido y los ensayos clínicos no controlados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Un pequeño número de pacientes (<1%) en ensayos clínicos y en el ámbito comercial desarrollaron choque anafiláctico y/o paro cardiaco durante la perfusión de Myozyme que requirieron medidas de reanimación. Las reacciones generalmente se produjeron inmediatamente después del inicio de la perfusión. Los pacientes presentaban un conjunto de signos y síntomas principalmente respiratorios, cardiovasculares, edematosos y/o cutáneos en cuanto a naturaleza (ver sección 4.4).

En algunos pacientes tratados con alglucosidasa alfa se han observado reacciones recurrentes consistentes en enfermedad pseudogripal o en una combinación de acontecimientos como fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, dolor o fatiga que se producen después de la perfusión y duran normalmente unos pocos días. La mayoría de los pacientes fueron expuestos nuevamente y de forma satisfactoria a alglucosidasa alfa utilizando dosis más bajas y/o pretratamiento con fármacos antiinflamatorios y/o corticosteroides y continuaron recibiendo tratamiento bajo estricta supervisión clínica.

Los pacientes con reacciones adversas asociadas a la perfusión consideradas de moderadas a graves o recurrentes han sido evaluados para determinar la existencia de anticuerpos IgE frente a alglucosidasa alfa; algunos pacientes dieron un resultado positivo, incluyendo algunos pacientes que presentaron una reacción anafiláctica.

Se ha notificado síndrome nefrótico, así como reacciones cutáneas graves, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con alglucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia en casos de sobredosis de alglucosidasa alfa. En los ensayos clínicos se utilizaron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y del metabolismo, enzimas. Código ATC: A16AB07.

Enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica rara, progresiva y letal, con una incidencia global aproximada de 1 de cada 40.000 nacimientos. Otros nombres para la enfermedad de Pompe son enfermedad de depósito de glucógeno tipo II, deficiencia de maltasa ácida y glucogenosis tipo II. La enfermedad de Pompe se incluye dentro de los trastornos de depósito lisosomal, ya que está provocada por una deficiencia de hidrolasa lisosómica, α -glucosidasa ácida (GAA) que degrada el glucógeno lisosomal a glucosa. La deficiencia de esta enzima provoca la acumulación de glucógeno en diversos tejidos, especialmente el músculo cardíaco, respiratorio y esquelético, lo que provoca el desarrollo de una cardiomiopatía hipertrófica y una debilidad muscular progresiva, incluyendo una alteración de la función respiratoria.

La manifestación clínica de la enfermedad de Pompe se puede describir como un espectro de síntomas que abarca desde una forma de inicio infantil que progresa rápidamente (aparición de los síntomas típicos de la enfermedad de Pompe durante el primer año de vida y con una esperanza de vida muy corta) hasta una forma de inicio tardío que progresa más lentamente.

La forma infantil de la enfermedad de Pompe se caracteriza por el enorme depósito de glucógeno en el corazón y el músculo esquelético, lo que siempre da como resultado una cardiomiopatía progresiva, debilidad muscular generalizada e hipotonía. El desarrollo motor se suele interrumpir, o si se alcanza alguna función motora reseñable, se pierde posteriormente. La muerte suele ocurrir debido a una insuficiencia cardíaca y/o respiratoria antes de alcanzar un año de edad.

En un estudio retrospectivo de la evolución natural de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Pompe infantil (n=168), la media de edad en el momento de la aparición de los síntomas era de 2 meses, y la media de edad de la muerte era de 9 meses. Los índices de supervivencia de Kaplan-Meier a los 12, 24 y 36 meses de edad eran de 26%, 9% y 7% respectivamente.

Se ha descrito una forma de inicio infantil de la enfermedad de Pompe atípica y que progresa más lentamente. Se caracteriza por una miocardiopatía menos grave y, consiguientemente, por una supervivencia más prolongada.

La enfermedad de Pompe de inicio tardío se manifiesta durante, la infancia, la niñez, la adolescencia o incluso durante la edad adulta, y progresa de forma mucho menos rápida que la forma infantil. Normalmente, se caracteriza por la presencia de suficiente actividad residual de la GAA para impedir el desarrollo de una miocardiopatía; sin embargo, se ha descrito afectación cardíaca hasta en un 4%, aproximadamente, de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío suelen presentar miopatía progresiva, predominantemente de los músculos proximales en las cinturas pélvica y escapular, y grados variables de afectación respiratoria, que a la larga evoluciona hacia una discapacidad profunda y/o la necesidad de asistencia respiratoria. El tiempo de progresión de la enfermedad es extremadamente variable e imprevisible; algunos pacientes experimentan un rápido deterioro de la función muscular esquelética y respiratoria, lo que provoca una pérdida de la deambulación e insuficiencia respiratoria, otros evolucionan con menor rapidez, y aún hay otros que presentan una disociación en la progresión de la afectación muscular esquelética y respiratoria.

Mecanismo de acción

Se piensa que Myozyme restablecerá la actividad de la GAA lisosómica lo que dará como resultado la estabilización o el restablecimiento de la función cardíaca y del músculo esquelético (incluyendo los

músculos respiratorios). Es improbable que se produzca la absorción de alglucosidasa alfa en el sistema nervioso central debido al efecto de la barrera hematoencefálica y al tamaño molecular de la enzima.

Eficacia clínica y seguridad

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia: ensayo clínico en pacientes de 6 meses o menos

En un ensayo clínico piloto, aleatorio, abierto de control histórico se evaluó la seguridad y la eficacia de Myozyme en 18 pacientes con la forma infantil de la enfermedad, no ventilados, con edades no superiores a los 6 al inicio del tratamiento. La cohorte histórica no tratada se ajustó a la población del estudio piloto, la cual procedía de un estudio retrospectivo de la evolución natural de la enfermedad (n=42) en pacientes con enfermedad de Pompe infantil. Los pacientes fueron elegidos al azar para recibir 20 mg/kg o 40 mg/kg una vez cada dos semanas, durante un período de 52 semanas. Después de un mínimo de 52 semanas, 16 de estos 18 pacientes se incluyeron en un estudio de extensión para recibir tratamiento continuado a la misma dosis durante un total de hasta tres años (150 semanas).

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que seguían vivos y sin ventilación asistida invasiva. Sin embargo, al no haber registro de la supervivencia sin ventilación asistida en la cohorte histórica sin tratar, no es posible la valoración comparativa. Después de 52 semanas de tratamiento, los 18 pacientes tratados con Myozyme seguían vivos y 15 de estos 18 pacientes seguían vivos sin ventilación asistida invasiva mientras que 1 de los 42 pacientes de la cohorte histórica sin tratar seguía vivo a los 18 meses. Dos pacientes murieron, por lo que no entraron en el estudio de extensión. Después de 104 semanas de tratamiento, los 16 pacientes que se incluyeron en el estudio de extensión seguían vivos y 10 de ellos no necesitaban ventilación asistida invasiva. Al final del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 60 y 150 semanas; periodo medio de seguimiento de 119 semanas) 14 de 16 pacientes seguían vivos y 9 de 16 seguían vivos y sin ventilación asistida invasiva. Un paciente más murió después de concluir el estudio y otro después de retirarse del estudio.

La comparación de las curvas de supervivencia desde el momento del diagnóstico versus la cohorte histórica sin tratar se realizó mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los pacientes tratados con Myozyme presentaron una supervivencia más prolongada en comparación con la supervivencia en una cohorte histórica no tratada (ver Tabla 2).

Tabla 2: Resultados del criterio de valoración de supervivencia utilizando el modelo de regresión de Cox.

| Pacientes tratados | Comparador de referencia histórica | Criterio de valoración | Índice de riesgo de los efectos del tratamiento | Intervalo de 95% | valor p |
|--------------------|------------------------------------|------------------------|---|------------------|---------|
| N=18 | N=42 | Supervivencia | 0,05 | (0,015, 0,147) | <0,0001 |

Nota: los resultados provienen de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como una covariable dependiente del tiempo, y también incluye la edad del diagnóstico y la edad al inicio de los síntomas. Los pacientes tenían 6 meses o menos al inicio del tratamiento.

Las personas de la cohorte histórica sin tratar nacieron en 1993 o más tarde.

Los índices ecocardiográficos de la miocardiopatía mejoraron debido a una disminución de la masa ventricular izquierda (MVI). Tras 52 semanas de tratamiento, la MVI disminuía respecto al valor inicial en los 14 pacientes de los que se disponía de datos, estando dicha disminución dentro de los límites normales en 3 de los 14 pacientes. Después del primer año (64 hasta 130 semanas) de tratamiento, la MVI disminuía adicionalmente en 8 pacientes. A las 104 semanas de tratamiento, se disponía de las evaluaciones de la MVI de 8 pacientes, de los cuales 5 disminuían hasta estar dentro de los límites normales.

Como quedó reflejado en los valores equivalentes para la edad de la función motora de la Escala Motora Infantil de Alberta (AIMS), siete de los 18 pacientes consiguieron una mejora en el desarrollo motor durante el estudio y caminaban sin ayuda en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 52 y 130 semanas; periodo medio de seguimiento de 94 semanas). Cuatro pacientes más consiguieron una mejora en el desarrollo motor durante el estudio y se sentaban sin ayuda en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes

individuales que oscilaban entre 78 y 130 semanas; periodo medio de seguimiento de 110 semanas), aunque no hacían un uso funcional de las piernas. Los 7 pacientes restantes no consiguieron mejoras motoras clínicamente significativas ni eran capaces de mantener las mejoras motoras conseguidas, mostrando movimientos motores muy limitados en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 52 y 142 semanas; periodo medio de seguimiento de 103 semanas).

Después de 52 semanas de tratamiento, 14 de 18 pacientes (77,8%) habían mantenido o mejorado los percentiles de peso por edad (por encima del percentil 3), 14 de 15 pacientes (93,3%) estaban por encima del percentil 3 para la estatura y 12 de 15 pacientes (80,0%) estaban por encima del percentil 3 para el perímetro craneal. En el segundo año de tratamiento, 15 de 17 pacientes habían mejorado adicionalmente los percentiles de peso por edad (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 78 y 142 semanas; periodo medio de seguimiento de 111 semanas), 10 de 16 pacientes habían mejorado adicionalmente los percentiles de estatura por edad (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 90 y 130 semanas; periodo medio de seguimiento de 113 semanas) y 11 de 15 pacientes habían mejorado adicionalmente los percentiles del perímetro craneal por edad (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 90 y 130 semanas; periodo medio de seguimiento de 110 semanas). A las 104 semanas de tratamiento, los 13 pacientes de los cuales se disponía de datos habían mantenido o mejorado los percentiles de peso por edad (por encima del percentil 3), los 12 pacientes de los que se disponía de datos estaban por encima del percentil 3 para la estatura y los 12 pacientes de los que se disponía de datos estaban por encima del percentil 3 para el perímetro craneal.

Los análisis de la eficacia no pusieron de manifiesto diferencias significativas entre los dos grupos que recibieron las dos dosis en relación con la supervivencia, supervivencia sin ventilación invasiva, supervivencia sin cualquier tipo de ventilación, disminución del MVI, mejorías en los parámetros de crecimiento y presencia de funciones motoras reseñables. Sobre la base de estos resultados, se recomienda la dosis de 20 mg/kg cada dos semanas.

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia: ensayo clínico en pacientes de 6 meses a 3,5 años

Un segundo ensayo clínico abierto, también evaluó la seguridad y la eficacia de Myozyme en 21 pacientes, predominantemente con una forma atípica de la enfermedad de Pompe infantil, cuya edad oscilaba entre los 6 meses y los 3,5 años al inicio del tratamiento. Los pacientes recibieron 20 mg/kg de Myozyme una vez cada dos semanas, durante 52 semanas, excepto 8 pacientes, que recibieron 40 mg/kg después de al menos 26 semanas de tratamiento. Después de 52 semanas todos los pacientes continuaron el tratamiento durante un total de hasta más de 3 años (168 semanas, con una media de 121 semanas).

El criterio principal de valoración del estudio piloto era la proporción de pacientes que seguían vivos. Después de 52 semanas de tratamiento, 16 de 21 pacientes (76,2%) tratados con Myozyme seguían vivos. Después de 104 semanas de tratamiento, 14 de 21 pacientes (66,7%) seguían vivos y 1 paciente seguía vivo, pero fue retirado del estudio. Estas proporciones se mantuvieron hasta el final del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 1 y 168 semanas; periodo medio de seguimiento de 109 semanas). En la cohorte histórica sin tratar, 5 de 47 pacientes (10,6%) de los que se disponía de datos, seguían vivos a la edad de 30 meses (2,5 años).

La supervivencia de los pacientes tratados se comparó con la supervivencia en una cohorte histórica similar de sujetos no tratados mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox (ver Tabla 3).

Tabla 3: Resultados de la supervivencia como criterio de evaluación utilizando el modelo de regresión de Cox.

| Pacientes tratados | Comparador de referencia histórica | Criterio de valoración | Índice de riesgo de los efectos del tratamiento | Intervalo de 95% | valor p |
|--------------------|------------------------------------|------------------------|---|------------------|---------|
| N=21 | N=48 | Supervivencia | 0,301 | (0,112, 0,804) | 0,0166 |

Nota: los resultados provienen de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como una covariable dependiente del tiempo, y también incluye la edad del diagnóstico y la edad al inicio de los síntomas. La edad de los sujetos oscilaba de 6 meses a 3,5 años al inicio del tratamiento.
Las personas de la cohorte histórica sin tratar nacieron en 1995 o más tarde.

Los datos adicionales relativos a la eficacia mostraron que de los 16 pacientes sin ayuda de ventilación invasiva al inicio de la terapia, 7 permanecieron así tras las 104 semanas de tratamiento. Los 9 pacientes restantes o murieron (5 pacientes) o dependían de ventilación invasiva (4 pacientes). Los 5 pacientes que recibían ventilación invasiva al inicio de la terapia siguieron necesitando ventilación durante todo el estudio (4 pacientes sobrevivieron más allá de la semana 104 y un paciente falleció).

Tras 52 semanas de tratamiento, la MVI disminuía respecto al valor inicial en los 12 pacientes de los que se disponía de datos, estando dicha disminución dentro de los límites normales en 6 de los 12 pacientes. Después del primer año (58 hasta 168 semanas) de tratamiento, la MVI disminuía adicionalmente en 9 de los 12 pacientes de los que se disponía de datos. A las 104 semanas de tratamiento, se disponía de las evaluaciones de la MVI de 10 pacientes, de los cuales 9 disminuían dentro de los límites normales.

Después de 52 semanas de tratamiento, 3 de los 8 pacientes de los que se disponía de datos consiguieron mejoras en la función motriz con respecto al inicio del tratamiento, como quedó reflejado por los valores sin procesar y los valores equivalentes para la edad con respecto al valor inicial en la AIMS. Seis de los 11 pacientes de los que se disponía de datos continuaron consiguiendo mejoras en el desarrollo motor después de la semana 52 (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 58 y 168 semanas; periodo medio de seguimiento de 121 semanas), incluyendo 3 pacientes ambulatorios y 3 pacientes que, en la última visita del estudio, tenían sólo habilidades funcionales para sentarse. Los 5 pacientes restantes no mostraron cambios significativos en el desarrollo motor después de la semana 52 (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 104 y 168 semanas; periodo medio de seguimiento de 140 semanas), incluidos 4 pacientes sin habilidad motora significativa en ninguna de las posiciones evaluadas y 1 paciente sólo con habilidad funcional para sentarse en la última visita del estudio.

La gran mayoría de pacientes con enfermedad de Pompe infantil, tratados con Myozyme, mostraron una mejoría de la función cardíaca así como una estabilización o mejorías de los parámetros de crecimiento. Sin embargo, las respuestas motoras y respiratorias al tratamiento han sido más variables.

Los pacientes con enfermedad de Pompe infantil que mostraron mejorías motoras, preservaron mejor la función motora y un contenido menor de glucógeno en el músculo cuádriceps antes de iniciar el tratamiento. Cabe destacar que una gran proporción de pacientes, que mostraron mejores resultados motores, manifiestan una estabilidad o mejoría en los parámetros de crecimiento (peso), mientras que la mayoría de los pacientes, sin tener en cuenta sus resultados motores o sus características iniciales, revierten la miocardiopatía, según se observó en los cambios de la puntuación Z del MVI.

La totalidad de los datos sugiere que un diagnóstico y un tratamiento precoz en los primeros estadios de la enfermedad pueden ser fundamentales para conseguir los mejores resultados en estos pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia.

Inducción de la tolerancia inmune en la IOPD

Se ha evaluado el uso de ITI y alglucosidasa alfa en 1 ensayo clínico y tras una revisión de la historia médica retrospectiva de pacientes sin tratamiento previo con terapia enzimática de sustitución (TES) al inicio del tratamiento y en 1 ensayo clínico de pacientes que ya estaban recibiendo alglucosidasa alfa en el momento de iniciar la ITI.

Una revisión de la historia médica retrospectiva en el Centro Duke identificó 21 pacientes con IOPD negativos para CRIM de los cuales 19 pacientes no habían recibido tratamiento previo con TES en el momento del inicio de la ITI. De los 21 pacientes, 16 sobrevivieron hasta el final de este estudio, con un tiempo medio desde el inicio de la TES hasta la última valoración de 44,6 meses (rango: 5,7 a 105,47); 5 pacientes murieron debido a insuficiencia respiratoria y la progresión de la enfermedad, todos ellos sin haber recibido tratamiento previo con TES al inicio del tratamiento de la TES + ITI. Los pacientes más jóvenes diagnosticados y tratados tempranamente y que recibieron ITI concomitantemente al inicio de la

TES tuvieron una tendencia hacia una mejor tasa de supervivencia que los pacientes tratados con una pauta posológica similar a una edad posterior. Los datos del estudio demostraron que la ITI profiláctica previene o reduce la aparición de anticuerpos contra alglucosidasa alfa a lo largo del tiempo, lo que puede mantener el beneficio clínico de la TES y mejorar la supervivencia en pacientes con IOPD negativos para CRIM.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío: ensayo clínico pivotal

La seguridad y eficacia de Myozyme se analizaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con edades comprendidas entre 10 y 70 años al inicio del tratamiento y todos ellos sin experiencia previa en el tratamiento de sustitución enzimática. Los pacientes se asignaron aleatoriamente en una relación 2:1 y recibieron 20 mg/kg de Myozyme (n=60) o placebo (n=30) una vez cada dos semanas durante 78 semanas (18 meses).

Las variables de evaluación de eficacia co-primarias fueron la distancia recorrida (en metros) en 6 minutos (prueba de marcha de 6 minutos, PM6M) y el % del valor previsto de CVF (capacidad vital forzada) en posición sentada. Después de 78 semanas, los pacientes tratados con Myozyme mostraban una mejora en la distancia recorrida según la PM6M y estabilización de la función pulmonar según el % del valor previsto de CVF en comparación con los pacientes tratados con placebo. La distancia recorrida en 6 minutos aumentaba una media de 15 metros en los pacientes tratados con Myozyme y disminuía una media de 7,5 metros en los pacientes tratados con placebo, lo que indicaba un efecto del tratamiento de Myozyme estadísticamente significativo en comparación con el placebo ($p=0,0283$). El % del valor previsto de CVF cambió una media de 0,0 en los pacientes tratados con Myozyme y disminuyó una media del 3% en los pacientes tratados con placebo, indicando un efecto del tratamiento estadísticamente significativo ($p=0,0026$). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Cambio respecto al valor inicial: criterios de valoración de la eficacia en el estudio controlado con placebo

| | | Myozyme (N = 60) | Placebo (N = 30) |
|---|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Distancia (metros) en la prueba de marcha de 6 minutos | | | |
| Inicial antes del tratamiento | Media \pm d.e. Mediana | 332,20 \pm 126,69 360,0 | 317,93 \pm 132,29 339,0 |
| Semana 78/última observación | Media \pm d.e. Mediana | 357,85 \pm 141,32 367,5 | 313,07 \pm 144,69 307,0 |
| Variación desde el inicio a la semana 78/última observación* | Media \pm d.e. Mediana | 26,08 \pm 64,41 15,0 | -4,87 \pm 45,24 -7,5 |
| Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney | Valor de p | 0,0283 | |
| Capacidad vital forzada (porcentaje del valor normal previsto) | | | |
| Inicial antes del tratamiento | Media \pm d.e. Mediana | 55,43 \pm 14,44 53,5 | 53,00 \pm 15,66 49,0 |
| Semana 78/última observación | Media \pm d.e. Mediana | 56,67 \pm 16,17 55,5 | 50,70 \pm 14,88 49,0 |
| Variación desde el inicio a la semana 78/última observación* | Media \pm d.e. Mediana | 1,25 \pm 5,55 0,0 | -2,3 \pm 4,33 -3,0 |
| Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney | Valor de p | | |
| *Se excluyó del análisis a un paciente del que no se disponía de datos posteriores al inicio. | | | |

Enfermedad de Pompe de inicio tardío: otros ensayos clínicos y análisis

Se desarrollaron tres estudios patrocinados por investigadores, independientes, abiertos de un solo brazo

con Myozyme:

- Un estudio en Italia con 74 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con hasta 48 meses de seguimiento.
- Un estudio en Alemania con 38 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con 36 meses de seguimiento.
- Un estudio en Holanda con 69 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con una mediana de seguimiento de 23 meses.

Estos tres estudios con Myozyme (con seguimiento de al menos 3 años en 2 estudios y una mediana de 23 meses en el otro estudio) sugirieron una estabilización o mejoría de la función motora y una estabilización de la función pulmonar.

En el estudio mencionado con 69 pacientes con Pompe de inicio tardío en Holanda, el tratamiento con Myozyme mostró una mejoría en la fuerza muscular. Sin embargo, la función muscular solo mejoró en pacientes no dependientes de silla de ruedas y en aquellos con una debilidad muscular menos pronunciada.

En dos estudios adicionales abiertos con Myozyme con un seguimiento de 24 meses, diez pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío grave (incapacidad motora de moderada a grave y ventilación asistida) se mostró una respuesta variable en medidas de la función respiratoria y motora, principalmente en forma de una modesta mejoría (AGLU03105, AGLU04107).

Un estudio abierto evaluó la seguridad y la eficacia de Myozyme en 5 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, cuya edad oscilaba entre los 5 y los 15 años al iniciar el tratamiento (AGLU02804). Los pacientes recibieron 20 mg/kg de Myozyme una vez cada dos semanas durante 26 semanas. Todos los pacientes podían deambular libremente sin ayuda y ningún paciente, salvo uno, necesitó soporte de ventilación asistida (1 paciente necesitó ventilación no invasiva nocturna). De los 3 pacientes con afectación pulmonar significativa en el momento del examen del cribado basal, antes de iniciar el tratamiento (el porcentaje predicho de la capacidad vital máxima en posición sentada osciló entre un 58-67%), dos presentaron mejorías clínicamente significativas en la CVF (+11,5% y + 16,0%), en posición sentada hacia la semana 26. La evaluación de la función motora arrojó resultados dispares.

Diez pacientes con enfermedad de Pompe en una etapa avanzada (i.e. en una silla de ruedas 10/10 y con ventilación asistida 9/10), con edades comprendidas entre los 9 y 54 años, fueron tratados en programas de acceso expandido con alglucosidasa alfa 20-40 mg/kg una vez cada dos semanas, durante varios períodos de 6 meses a 2,5 años. Los beneficios pulmonares observados en los pacientes incluían una mejoría clínicamente significativa de la CVF de un 35% en un paciente, así como reducciones significativas del número de horas necesarias de ayuda de un respirador en 2 pacientes. En algunos pacientes se observaron los beneficios del tratamiento sobre la función motora, incluyendo la recuperación de las habilidades motoras perdidas. Solamente un paciente pudo dejar de utilizar la silla de ruedas. En este grupo de pacientes también se ha observado una respuesta variable con relación a la función motora.

Registro de Pompe

Se anima a los profesionales médicos o del sector sanitario a inscribir a pacientes a los que se les ha diagnosticado la enfermedad de Pompe en www.PompeRegistry.com. Los datos de los pacientes se recopilarán de forma anónima en este Registro. Los objetivos del "Registro Pompe" son aumentar la comprensión de la enfermedad de Pompe y controlar a los pacientes y su respuesta a la terapia de sustitución enzimática en función del tiempo, con el objetivo final de mejorar los resultados clínicos para estos pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

En un estudio piloto, que incluía a 18 pacientes, la farmacocinética de alglucosidasa alfa se evaluó en 15 pacientes con enfermedad de Pompe infantil (todos tenían menos de 6 meses de edad al inicio del tratamiento) que recibieron dosis de 20 mg/kg ó 40 mg/kg de alglucosidasa alfa en perfusión de unas 4 a 6,5 horas, respectivamente.

Distribución y eliminación

Después de la primera y de la sexta infusión de Myozyme, la media de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) osciló entre 178,2 y 263,7 $\mu\text{g/ml}$ para los grupos que recibieron dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg respectivamente. La media del área bajo la curva de la concentración plasmática vs. tiempo (ABC_{∞}) osciló entre 977,5 y 1872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{hora/ml}$ para los grupos que recibieron dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg. La media del aclaramiento plasmático (Cl_p) fue de 21,4 ml/hora/kg, y el volumen medio de distribución en estado estacionario (V_{ss}) fue de 66,2 ml/kg para los dos grupos que recibieron dosis con baja variabilidad interindividual de un 15% y un 11%, respectivamente. El promedio de semivida de eliminación plasmática ($t_{1/2}$) fue de 2,75 horas para los dos grupos que recibieron dosis.

Linealidad/No Linealidad

La farmacocinética era proporcional a la dosis y no cambió con el tiempo.

La farmacocinética de alglucosidasa alfa también se evaluó en un estudio distinto en 21 pacientes con enfermedad de Pompe infantil (todos tenían entre 6 meses y 3,5 años al inicio del tratamiento) que recibieron dosis de 20 mg/kg de alglucosidasa alfa. En 12 pacientes, con datos disponibles, el ABC_{∞} y las C_{max} eran aproximadamente equivalentes a los que se observaron para el grupo que recibió la dosis de 20 mg/kg en el estudio piloto. El $t_{1/2}$ de aproximadamente 2-3 horas, también fue similar en este grupo de pacientes.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

La farmacocinética de alglucosidasa alfa se evaluó en un estudio en 5 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, con edades comprendidas entre los 6 y los 15 años, que recibieron 20 mg/kg de alglucosidasa alfa una vez cada dos semanas. No hubo ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de alglucosidasa alfa en estos pacientes jóvenes de inicio tardío en comparación con los pacientes de inicio en la infancia.

Se estudió la farmacocinética de la alglucosidasa alfa en un análisis poblacional de 32 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con edades comprendidas entre 21 y 70 años que recibieron 20 mg/kg de Myozyme una vez cada dos semanas. El AUC y la C_{max} eran similares en las visitas de las semanas 0, 12 y 52, indicando que la farmacocinética de la alglucosidasa alfa no dependía del tiempo (Tabla 5).

Distribución y eliminación

Tabla 5: Farmacocinética de la alglucosidasa alfa después de una única dosis y después de 12 y 52 semanas de tratamiento.

| Parámetro | Semana 0 | Semana 12 | Semana 52 |
|--|-------------------|-----------------|-------------------|
| C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | 385 \pm 106 | 349 \pm 79 | 370 \pm 88 |
| AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) | 2.672 \pm 1.140 | 2.387 \pm 555 | 2.700 \pm 1.000 |
| CL (ml/h/kg) | 8,1 \pm 1,8 | 8,9 \pm 2,3 | 8,2 \pm 2,4 |
| Vss (ml/kg) | 904 \pm 1 158 | 919 \pm 1.154 | 896 \pm 1.154 |
| Semivida efectiva (h) | 2,4 \pm 0,4 | 2,4 \pm 0,3 | 2,5 \pm 0,4 |

No hubo evidencia de que los anticuerpos IgG frente a la alglucosidasa alfa afectasen a la farmacocinética. En 5 pacientes con resultados positivos para la prueba de inhibición de la captación celular de enzima, se observó un aclaramiento medio más alto, así como un AUC_{∞} medio y una C_{max} media más bajas. Sin embargo, no existía asociación aparente entre la inhibición de la captación de enzima y las variables co-primarias de eficacia (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, de toxicidad de dosis única y repetida. No se observaron resultados adversos sobre el desarrollo embrionario en un estudio embrionario de ratones y en

conejos y no se observaron resultados adversos significativos en un estudio sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratones. En el estudio de desarrollo embrionario fetal en ratones, tras la administración de Myozyme (10-40 mg/kg/día) con coadministración de difenhidramina, se observó un aumento de la incidencia, relacionada con el tratamiento, de casos de abortos y de partos prematuros. Este efecto era parcialmente atribuible a la toxicidad maternal, ya que se observó una reducción significativa en el consumo de alimentos y en el aumento del peso corporal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Dihidrógeno fosfato sódico monohidratado
Fosfato disódico heptahidratado
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)
MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

50 mg de polvo en un vial (viales de vidrio de Tipo I) con un tapón (butilo siliconizado) y un precinto (aluminio) con un capuchón (plástico).
Se presenta en envases de: 1, 10 o 25 viales.
Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación (y otras manipulaciones)

Myozyme debe reconstituirse con agua para inyección, diluirse en una solución de cloruro sódico para inyección que contenga 9 mg/ml (0,9%) y administrarse mediante perfusión intravenosa. La reconstitución y la dilución se deben realizar de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente respecto a las normas de asepsia.

Debido a la naturaleza proteínica del producto, se puede producir la formación de partículas en la solución reconstituida y en las bolsas de infusión final. Por lo tanto, para la administración, se debe usar un filtro en línea de 0,2 micras con baja unión de proteínas plasmáticas. Se demostró que el uso de un filtro en línea de 0,2 micras elimina las partículas visibles y no tiene como resultado una pérdida aparente de proteínas o de actividad.

Calcule el número de viales necesarios para la reconstitución en función de la pauta posológica de cada paciente (mg/kg) y saque los viales necesarios de la nevera para que se estabilicen a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Cada vial de Myozyme es para un solo uso.

Utilice una técnica aséptica

Reconstitución

Reconstituya cada vial de Myozyme de 50 mg con 10,3 ml de agua para inyección.

Añada el agua para inyección lentamente mediante goteo por el lado del vial y no directamente en el polvo liofilizado. Incline cada vial con cuidado y hágalo girar suavemente. No invierta, gire violentamente ni agite el vial. El volumen, una vez reconstituido, es de 10,5 ml con un contenido de 5 mg/ml, y la solución tiene una apariencia transparente, de incolora a amarillo pálido que pudiera contener partículas en forma de hebras finas y blancas o fibras traslúcidas. Haga una inspección inmediata de los viales reconstituidos para comprobar si la solución contiene partículas y si ha habido cambio de color. No utilice el vial si, al hacer la inspección inmediata, observa partículas extrañas distintas a las descritas anteriormente, o si la solución cambia de color. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente de 6,2.

Después de la reconstitución, se recomienda diluir inmediatamente los viales (ver abajo).

Dilución

Al hacer la reconstitución como se indica anteriormente, la solución reconstituida en el vial contiene 5 mg de alglucosidasa alfa por ml. El volumen reconstituido permite una extracción precisa de 10,0 ml (igual a 50 mg) de cada vial. La dilución posterior de la solución debe realizarse de la siguiente manera: extraiga la solución reconstituida lentamente de cada vial hasta que se obtenga el volumen para la dosis del paciente. La concentración final recomendada de alglucosidasa en las bolsas de infusión oscila entre 0,5 mg/ml y 4 mg/ml. Retire el aire contenido en la bolsa de infusión. Retire también un volumen equivalente de solución para inyección de cloruro sódico que contenga 9 mg/ml (0,9%), que se reemplazará con el Myozyme reconstituido. Inyecte poco a poco el Myozyme reconstituido directamente en la solución para inyección de cloruro sódico que contenga 9 mg/ml (0,9%). Remueva cuidadosamente la bolsa de infusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite la bolsa de infusión.

La solución para perfusión final se debe administrar inmediatamente después de la preparación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE CADUCIDAD INDICADA EN EL ENVASE.

SI TIENE ALGUNA DUDA RESPECTO AL USO DE ESTE MEDICAMENTO, CONSULTE CON SU MÉDICO O FARMACÉUTICO.

PRODUCTO DE USO DELICADO. ADMINÍSTRESE POR PRESCRIPCIÓN Y BAJO VIGILANCIA MÉDICA.

7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Fecha de Revisión local: Setiembre 2020
Según SmPC de EMA aprobado en Febrero 2020.

8. REFERENCIA

Agencia Europea de Medicamentos (EMA) – Resumen de las Características del Producto. MYOZYME.
Fecha de última actualización: 04/02/2020. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_es.pdf

Presentación Comercial: Cada caja contiene un vial con 50 mg de alglucosidasa alfa.

Venta bajo receta médica.

Fabricado por: Genzyme Ireland Limited Waterford-Irlanda

Etiquetado y empacado por: Genzyme Ireland Limited, Waterford-Irlanda

Para:

Genzyme Europe B.V., Amsterdam-Países Bajos

Importado por:

Sanofi-Aventis del Ecuador S.A.

Quito, Ecuador

Myozyme® es una marca registrada de Genzyme Corporation.