

MYOZYME
ALGLUCOSIDASA ALFA
Polvo Liofilizado para Infusión Intravenosa 50mg

1. MYOZYME

POLVO LIOFILIZADO para infusión intravenosa
ALGLUCOSIDASA ALFA

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene polvo liofilizado para reconstituir:

Ingrediente activo: Alglucosidasa alfa, 50 mg

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

*La α -glucosidasa ácida humana se produce en células de ovario de hámster Chino (CHO) por tecnología DNA recombinante.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para solución para infusión.
Polvo blanco a blanquecino.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 INDICACIONES

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

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

4.2 POSOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACION

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

Posología

Se recomienda una posología de alglucosidasa alfa de 20 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas administrada en forma de infusión intravenosa.

La respuesta del paciente al tratamiento se debe evaluar rutinariamente basado en una evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Pacientes pediátricos y adultos mayores

No existe evidencia para consideraciones especiales cuando se administra Myozyme a pacientes pediátricos de todas las edades o adultos mayores.

Pacientes con alteración renal y hepática

La seguridad y eficacia de Myozyme en pacientes con alteración renal o hepática no se ha evaluado por lo que no se puede recomendar un régimen de dosis específica para estos pacientes.

Método de administración

Myozyme se debe administrar como una infusión intravenosa.

Las infusiones se deben administrar de modo incremental. Se recomienda comenzar la infusión a una velocidad inicial de 1 mg/kg/hora y aumentarla gradualmente en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos hasta alcanzar una velocidad máxima de 7 mg/kg/hora si no se observan signos de reacciones asociadas con la infusión (Reacciones asociadas a la infusión). Las Reacciones asociadas a la infusión se describen en la sección 4.8.

Para instrucciones sobre reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

4.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad (reacción anafiláctica) potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los componentes cuando la re-exposición no fue exitosa.

4.4 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO

Reacciones de Hipersensibilidad/Anafilácticas

Durante la infusión de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil y tardío, se han observado reacciones anafilácticas serias y con riesgo de vida (ver sección 4.8). Debido al potencial para reacciones severas asociadas a la infusión, se deben tener medidas de

apoyo médico apropiado, incluyendo equipo de resucitación cardiopulmonar, rápidamente disponible cuando se administra Myozyme.

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas severas, se debe considerar la discontinuación inmediata de la infusión de alglucosidasa alfa y se debe considerar un tratamiento médico adecuado. Se deben seguir los actuales estándares médicos para el tratamiento de emergencia de reacciones anafilácticas.

Reacciones Asociadas con la Infusión

Aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa en estudios clínicos de enfermedad de Pompe de inicio infantil y 28% de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, en tratamiento con alglucosidasa alfa desarrollaron reacciones asociadas con la infusión (Reacciones asociadas a la infusión). Las Reacciones asociadas a la infusión se definen como cualquier evento adverso relacionado que ocurre durante la infusión o durante las horas siguientes a la infusión. Algunas reacciones fueron severas (ver sección 4.8). Se observó una tendencia en los pacientes infantiles tratados con una dosis más alta (40 mg/kg) a presentar más síntomas cuando desarrollan Reacciones asociadas a la infusión. Los pacientes de inicio infantil que desarrollan altos títulos de anticuerpos IgG parecen tener un mayor riesgo para desarrollar Reacciones asociadas a la infusión más frecuentes. Los pacientes con una enfermedad aguda (ej. neumonía, sepsis) en el momento de la infusión de Myozyme parecen tener un mayor riesgo para Reacciones asociadas a la infusión. Se debe considerar cuidadosamente el estado clínico del paciente previo a la administración de Myozyme. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y todos los casos de Reacciones asociadas a la infusión, reacciones retardadas y posibles reacciones inmunológicas deben ser reportadas a la empresa que comercializa el producto.

Los pacientes que han presentado Reacciones asociadas a la infusión (y en particular reacciones anafilácticas) deben ser tratados con precaución cuando se re-administra Myozyme (ver secciones 4.3 y 4.8). Los efectos leves y transitorios pueden no requerir tratamiento médico o discontinuación de la infusión. Reducción de la velocidad de infusión, interrupción temporal de la infusión, o pre- tratamiento, generalmente con antihistamínicos y/o antipiréticos y/o corticoides orales, han manejado efectivamente la mayoría de las reacciones. Las Reacciones asociadas a la infusión pueden ocurrir en cualquier momento durante la infusión de Myozyme o generalmente hasta 2 horas después, y son más probables con velocidades de infusión más altas.

Los pacientes con enfermedad de Pompe avanzada pueden tener compromiso de la función cardíaca y respiratoria, lo que puede predisponerlos a un mayor riesgo de complicaciones severas por reacciones asociadas a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados más cercanamente durante la administración de Myozyme.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG a alglucosidasa alfa, generalmente dentro de los 3 meses de tratamiento. Así se espera que la seroconversión ocurra en la mayoría de los pacientes tratados con Myozyme. Se observó una tendencia en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil tratados con dosis más altas (40 mg/kg) a desarrollar títulos más altos de anticuerpos IgG. No parece existir una correlación entre el inicio de las Reacciones asociadas a la infusión y el tiempo de formación de anticuerpos IgG. Un número limitado de los pacientes IgG positivo evaluados testearon positivo para efectos inhibitorios en las pruebas in vitro. Debido a la rareza de la condición y la limitada experiencia a la fecha, el efecto de la formación de anticuerpos IgG sobre la seguridad y eficacia, actualmente no se ha establecido completamente. La probabilidad de un resultado pobre y de desarrollar títulos de anticuerpos IgG altos y sostenidos parece mayor entre los pacientes CRIM-negativo (Cross Reactive Immunologic Material [Material Inmunológico Reactivo Cruzado]; en pacientes en quienes no se detectó proteína GAA endógena por análisis Western blot) que entre los pacientes CRIM-positivo (pacientes en quienes se detectó proteína GAA endógena por análisis Western blot) y/o se predijo en función del genotipo. Sin embargo, títulos de anticuerpos IgG altos y sostenidos también ocurren en algunos pacientes CRIM-positivo. La causa de un resultado clínico pobre y de desarrollar títulos de anticuerpos IgG altos y sostenidos se piensa que es multi-factorial. Los títulos de anticuerpos IgG se deben monitorear regularmente.

Los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad también pueden ser testeados para anticuerpos IgE a alglucosidasa alfa y otros mediadores de anafilaxis. Los pacientes que desarrollan anticuerpos IgE a alglucosidasa alfa parecen tener un mayor riesgo para la ocurrencia de Reacciones asociadas a la infusión cuando se re-administra Myozyme (ver sección 4.8). Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados más cercanamente durante la administración de Myozyme. Algunos pacientes IgE positivo fueron re-administrados exitosamente con Myozyme usando una velocidad de infusión más lenta con dosis inicial más baja y han continuado recibiendo Myozyme bajo supervisión clínica cercana.

Reacciones Inmuno-Mediadas

Reacciones cutáneas severas, posiblemente inmuno-mediadas, han sido reportadas con alglucosidasa alfa, incluyendo lesiones a la piel de tipo ulcerativas y necrotizantes (ver sección 4.8). Se observó síndrome nefrótico en unos pocos pacientes Pompe tratados con alglucosidasa alfa y que tenían altos niveles de anticuerpos IgG (≥ 102.400) (ver sección 4.8). En estos pacientes la biopsia renal mostró deposición de complejo inmune. Los

pacientes mejoraron luego de la interrupción del tratamiento. De acuerdo a esto, se recomienda realizar en forma periódica análisis de orina entre los pacientes con altos títulos de anticuerpos IgG.

Los pacientes deben ser monitoreados en sus signos y síntomas relativos a reacciones sistémicas inmuno-mediadas abarcando piel y otros órganos mientras reciben alglucosidasa alfa. Si ocurren reacciones inmuno-mediadas, se debe considerar la discontinuación de la administración de alglucosidasa alfa e iniciar un tratamiento médico apropiado. Los riesgos y beneficios de una re-administración de alglucosidasa alfa luego de una reacción inmuno-mediada deben ser considerados. Algunos pacientes se han re-administrado exitosamente y han continuado recibiendo alglucosidasa alfa bajo una continua 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 están en 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 con riesgo de vida y fatales en algunos de estos pacientes.

4.5 INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones. Debido a que es una proteína recombinante humana, la alglucosidasa alfa es un candidato improbable para interacciones fármaco-fármaco mediadas por citocromo P450.

4.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

La cantidad limitada de datos de los informes posteriores a la comercialización y los informes de casos publicados con el uso de alglucosidasa alfa en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo de aborto espontáneo asociado con Myozyme o resultados maternos o fetales adversos. Ha habido informes de hernia diafragmática, comunicación interauricular y tronco arterioso persistentes en la experiencia posterior a la comercialización; sin embargo, se desconoce la relación de Myozyme con estos eventos. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos.

La continuación del tratamiento de la enfermedad de Pompe durante el embarazo debe ser individualizada para la mujer embarazada. La enfermedad de Pompe no tratada puede empeorar los síntomas de la enfermedad en mujeres embarazadas.

Se han realizado estudios de reproducción en ratones y conejas preñadas a dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis quincenal recomendada en humanos) y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o toxicidad del desarrollo embrionario debido a la alglucosidasa alfa. En un estudio embrionario definitivo en conejos, se observaron algunos casos de aborto y parto prematuro (4,3% y 3,2% de incidencia total respectivamente)

Lactancia

La alglucosidasa alfa puede ser excretada en la leche materna.

Sin embargo, no hay riesgos identificados con el uso en el lactante. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de Myozyme y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado debido a Myozyme o a la afección materna subyacente.

Una mujer lactante puede considerar interrumpir la lactancia, extraer y desechar la leche materna durante la administración de Myozyme y durante las 24 horas posteriores para minimizar la exposición al fármaco de un bebé amamantado.

Fertilidad

La cantidad limitada de datos de estudios clínicos, informes posteriores a la comercialización e informes de casos publicados con el uso de alglucosidasa alfa en pacientes masculinos y femeninos no ha identificado un riesgo asociado con Myozyme en la fertilidad y el rendimiento reproductivo.

4.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y MANEJAR MAQUINARIAS

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinarias. Dado que se ha reportado mareos, somnolencia, temblor e hipotensión como reacciones asociadas a la infusión, esto puede afectar la capacidad para conducir y manejar maquinarias el día de la infusión.

4.8 EFECTOS INDESEABLES

Resumen del perfil de seguridad

Enfermedad de Pompe de inicio infantil

En estudios clínicos, 39 pacientes de inicio infantil se trataron con Myozyme por más de tres años (168 semanas con una mediana de 121 semanas; ver sección 5.1). Las reacciones adversas reportadas en al menos 2 pacientes se listan en la Tabla 1 por Sistema Órgano Clase. Las reacciones adversas eran mayormente leves a moderadas en intensidad y casi todas ocurrieron durante la infusión o durante las 2 horas siguientes a la infusión (reacciones asociadas a la infusión, Reacciones asociadas a la infusión). Las reacciones a la infusión serias que se han reportado incluyeron urticaria, estertores, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, broncoespasmo, taquipnea, edema periorbital e hipertensión.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

En un estudio placebo-controlado que duró 78 semanas, 90 pacientes con

enfermedad de Pompe de inicio tardío, de 10 a 70 años de edad, se trataron con Myozyme o placebo randomizados en una proporción 2:1 (ver sección 5.1). En general, el número de pacientes que presentan reacciones adversas y reacciones adversas serias eran comparables entre los dos grupos. Las reacciones adversas más comunes observadas eran las Reacciones asociadas a la infusión. Un poco más de pacientes en el grupo Myozyme que en el grupo placebo presentaron Reacciones asociadas a la infusión (28% versus 23%). La mayoría de estas reacciones eran no-serias, leves a moderadas en intensidad y se resolvieron espontáneamente. Las reacciones adversas reportadas en al menos 2 pacientes se listan en la Tabla 1. Las reacciones adversas serias reportadas en 4 pacientes tratados con Myozyme fueron: angioedema, malestar en el pecho, garganta apretada, dolor de pecho no-cardíaco y taquicardia supraventricular. Las reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE.

Lista Tabulada de reacciones adversas

Tabla 1: Reacciones adversas (reportadas en al menos 2 pacientes) y reacciones adversas reportadas en el entorno post-comercialización, programas de acceso expandido y estudios clínicos no-controlados, por Sistema Órgano Clase, presentadas por categorías de frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$) y no conocido (no se puede estimar con los datos disponibles). Debido a la pequeña población de pacientes, una reacción adversa reportada en 2 pacientes se clasifica como común. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad.

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacción adversa (Nivel Término Preferido)		Reacciones adversas adicionales ⁴
		Enfermedad de Pompe inicio infantil ¹	Enfermedad de Pompe inicio tardío ²	Enfermedad de Pompe inicio infantil y tardío
Trastornos del sistema inmune	Común		Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos	Común	Agitación		
	No conocido			Agitación Inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Común	Tremor	Mareos Parestesia Cefalea ³	
	No conocido			Tremor Cefalea Somnolencia
Trastornos oculares	No conocido			Conjuntivitis
Trastornos cardíacos	Muy común	Taquicardia		
	Común	Cianosis		
	No conocido			Paro cardíaco Bradicardia Taquicardia Cianosis

				Palpitaciones
Trastornos vasculares	Muy común	Bochornos		
	Común	Hipertensión Palidez	Bochornos	
	No conocido			Hipertensión Hipotensión Vasoconstricción Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy común	Taquipnea Tos		
	Común		Garganta apretada	
	No conocido			Paro respiratorio Apnea Distress respiratorio Broncoespasmo Sibilancias Edema faríngeo Disnea Taquipnea Garganta apretada Irritación de garganta Estridor Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Vómitos		
	Común	Arcadas Náuseas	Diarrea Vómitos Náuseas ³	
	No conocido			Dolor abdominal Arcadas
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy común	Urticaria Rash		
	Común	Eritema Rash maculopapular Rash macular Rash papular Prurito	Urticaria Rash papular Prurito Hiperhidrosis	
	No conocido			Edema periorbital Livedo reticularis Lagrimación aumentada Rash Eritema Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común		Espasmos musculares Fasciculaciones musculares Mialgia	

	No conocido			Artralgia
Trastornos renales y urinarios	No conocido			Síndrome nefrótico Proteinuria
Trastornos generales	Muy común	Pirexia		

y condiciones del sitio de administración	Común	Irritabilidad Calofríos	Pirexia Malestar en el pecho Edema periférico Inflamación local Fatiga ³ Sensación caliente	
	No conocido			Dolor en el pecho Edema facial Sensación caliente Pirexia Calofríos Malestar en el pecho Irritabilidad Frío periférico Dolor en el sitio de infusión Reacción en el sitio de infusión Prurito en el sitio de infusión Astenia Malestar Sensación de frío
Investigaciones	Muy común	Disminución de la saturación de oxígeno		
	Común	Aumento de la frecuencia cardíaca Aumento de la presión sanguínea Aumento de la temperatura corporal	Aumento de la presión sanguínea	
	No conocido			Disminución de la saturación de oxígeno Aumento de la frecuencia cardíaca

¹ Reacciones reportadas en 39 pacientes de inicio infantil en 2 estudios clínicos.

² Reacciones reportadas en 60 pacientes de inicio tardío en un estudio clínico placebo-controlado.

³ Reacciones reportadas más frecuentemente en el grupo placebo que en el grupo Myozyme en pacientes de inicio tardío.

⁴ Reacciones adversas adicionales desde post-comercialización, programas de acceso expandido y estudios clínicos no-controlados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Un pequeño número de pacientes (<1%) en estudios clínicos y en el entorno comercial desarrollaron shock anafiláctico y/o paro cardíaco durante la infusión de Myozyme que requirió medidas de soporte vital. Las reacciones generalmente ocurrieron prontamente después del inicio de la infusión. Los pacientes presentaron una constelación de signos y síntomas,

principalmente respiratorio, cardiovascular, edematoso y/o cutáneo en naturaleza (ver sección 4.4).

Se han observado reacciones recurrentes en algunos pacientes tratados con alglucosidasa alfa que consistían en enfermedad tipo gripe o una combinación de eventos tales como fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, dolor, o fatiga que ocurrieron post-infusión y duraron generalmente unos pocos días. La mayoría de los pacientes fueron re-administrados exitosamente con alglucosidasa alfa usando dosis más bajas y/o pre-tratamiento con fármacos anti-inflamatorios y/o corticoides y han continuado recibiendo tratamiento bajo cercana supervisión clínica.

Los pacientes con Reacciones asociadas a la infusión. Las Reacciones asociadas a la infusión moderado a severos o recurrentes se han evaluado para anticuerpos IgE específicos para alglucosidasa alfa; algunos pacientes testearon positivo incluyendo algunos que presentaron una reacción anafiláctica. Síndrome nefrótico así como reacciones cutáneas severas, posiblemente inmuno mediadas, incluyendo lesiones de piel ulcerativas y necrotizantes (ver sección 4.4).

Reporte de posibles reacciones adversas

El reporte de posibles reacciones adversas después de la autorización del fármaco es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del fármaco. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier posible reacción adversa.

4.9 SOBREDOSIS

En estudios clínicos se usaron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal. Es más probable que se produzcan reacciones asociadas a la infusión con dosis o velocidades de perfusión superiores a las recomendadas (ver sección 4.4).

Síntomas y signos

Se han notificado reacciones asociadas a la infusión que incluyen pirexia, escalofríos, malestar torácico, mareos, astenia, fatiga, malestar general, dolor de cabeza, dolor, hipoxia, aumento o disminución de la presión arterial, disnea, vómitos, taquicardia, palpitaciones (ver sección 4.8).

Manejo

En caso de sobredosis, se debe reducir la velocidad de perfusión o interrumpir temporalmente la perfusión.

No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de alglucosidasa alfa. Se debe controlar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y se le debe administrar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

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

Código ATC: A16AB07

Mecanismo de acción

Se postula que Myozyme restaurará la actividad lisosomal de GAA produciendo una estabilización o restauración de la función muscular cardíaca y esquelética (incluyendo músculos respiratorios). Debido al efecto de la barrera hematoencefálica y el tamaño de la enzima, la recaptación de alglucosidasa alfa en el sistema nervioso central es improbable.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Enfermedad de Pompe de inicio infantil

En un estudio pivotal que incluyó 18 pacientes, la farmacocinética de alglucosidasa alfa se evaluó en 15 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil (todos con menos de 6 meses de edad al inicio de tratamiento) que recibieron dosis de 20 mg/kg o 40 mg/kg de alglucosidasa alfa como una infusión de aproximadamente 4 a 6.5 horas, respectivamente.

Distribución y eliminación

Después de la primera y sexta infusión de Myozyme, la media de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) variaron desde 178.2 a 263.7 $\mu\text{g/mL}$ para los grupos de dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg respectivamente. La media del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{∞}) variaron desde 977.5 a 1872.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ para los grupos de dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg. La depuración plasmática media (CL) fue 21,9 mL/hr/kg y la media del volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) fue 66,2 mL/kg para ambos grupos de dosis con pequeña variabilidad entre sujetos de 15 % y 11 %, respectivamente. La media de la vida media de eliminación plasmática ($t_{1/2}$) fue 2,75 horas para los dos grupos de dosis.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética fue dosis proporcional y no cambió a través del tiempo. La farmacocinética de alglucosidasa alfa también se evaluó en un estudio separado en 21 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil (todos con edades entre 6 meses y 3.5 años al inicio de tratamiento) que recibieron dosis de 20 mg/kg de alglucosidasa alfa. En 12 pacientes con datos disponibles el AUC_{∞} and $C_{m\acute{a}x}$ eran aproximadamente equivalentes a aquellos observados para el grupo de dosis de 20 mg/kg en el estudio pivotal. El $t_{1/2}$ de aproximadamente 2-3 horas también fue similar en este grupo de pacientes.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

Se evaluó la farmacocinética de alglucosidasa alfa en un estudio en 5 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, entre 6-15 años de edad que recibieron 20 mg/kg de alglucosidasa alfa una vez cada 2 semanas. No hubo diferencias en el perfil farmacocinético de alglucosidasa alfa en estos pacientes juveniles de inicio tardío comparado con pacientes de inicio infantil.

Se estudió la farmacocinética de alglucosidasa alfa en un análisis de población de 32 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío desde el estudio aleatorio, doble ciego, placebo controlado con edades desde 21 a 70 años que recibieron Myozyme 20 mg/Kg una vez cada dos semanas. El AUC_{∞} y la $C_{m\acute{a}x}$ fueron similares en las visitas de la semana 0, 12 y 52,

indicando que la farmacocinética de alglucosidasa alfa no era tiempo-dependiente. (Tabla 2)

Distribución y Eliminación

Tabla 2: Farmacocinética de alglucosidasa alfa después de una dosis única y después de 12 y 52 semanas de terapia

Parámetro	Semana 0	Semana 12	Semana 52
C _{máx} (µg/mL)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC _∞ (µg•hr/mL)	2.672 ± 1.140	2.387 ± 555	2.700 ± 1.000
CL (mL/h/Kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
V _{ss} (mL/Kg)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
Vida media efectiva (h)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

No hubo evidencia de que los anticuerpos IgG a alglucosidasa alfa afectaran la farmacocinética. Se observaron media más alta de clearance, media más baja del AUC_∞, y media más baja de C_{máx} en 5 pacientes que testearon positivo para inhibición de la recaptación celular de la enzima. Sin embargo, no hubo asociación aparente entre inhibición de la recaptación y los objetivos de eficacia co-primarios (ver sección 4.4).

5.3 DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICA

Los datos no-clínicos no revelan riesgos especiales para los humanos basado en estudios convencionales de seguridad farmacología, toxicidad a dosis única y repetida. No se observaron hallazgos adversos significativos en el desarrollo embriofetal en un estudio embriofetal en ratones y uno en conejos, y no se observaron hallazgos adversos significativos en un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratones. En un estudio de desarrollo embriofetal en conejas, después de la administración de Myozyme (10-40 mg/kg/día) con la co-administración de difenhidramina, se observó un aumento en la incidencia de abortos y parto prematuro relacionado con el tratamiento. Este efecto fue en parte atribuible a toxicidad materna, ya que se observó una disminución significativa en el consumo de alimento y aumento del peso corporal.

Se realizó un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratones hembra con dosis de hasta 40 mg/kg de alglucosidasa alfa administradas por vía intravenosa una vez cada dos días entre los días 6 y 22 de la supuesta gestación o el día 20 posparto. Se administró difenhidramina (5 mg/kg) por vía intraperitoneal a partir de la 5ª dosis. No hubo efectos adversos en la generación F0. Se produjo un aumento en las muertes de crías en el grupo de 40 mg/kg/día durante la última semana del período de lactancia. Sin embargo, la relación de estas muertes con el tratamiento no está clara, ya que no se observaron otros efectos en ningún parámetro evaluado, incluidas las observaciones clínicas o el aumento de peso corporal en las crías de la generación F1. Además, no se produjo ningún efecto sobre la maduración

sexual, el aprendizaje o la memoria, o la fertilidad en los ratones de la generación F1. El NOAEL para las generaciones F0 y F1 fue de 40 mg/kg/día.

5.4 DATOS CLÍNICOS

Enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica rara, progresiva y fatal con una incidencia global estimada de 1 en 40.000 partos. Otros nombres para enfermedad de Pompe incluyen enfermedad de depósito de glicógeno tipo II (GSDII) o glucogenosis tipo II, deficiencia de maltasa ácida (AMD) y glucogenosis tipo II. La enfermedad de Pompe pertenece a los trastornos de depósito lisosomal y es causada por una deficiencia de una hidrolasa lisosomal que ocurre naturalmente, la α -glucosidasa ácida (GAA)

que degrada el glicógeno lisosomal a glucosa. La deficiencia de esta enzima lleva a la acumulación de glicógeno en varios tejidos, particularmente en los músculos cardíaco, respiratorio y esquelético, llevando al desarrollo de cardiomiopatía hipertrófica y debilidad muscular progresiva, incluyendo alteración de la función respiratoria.

La presentación clínica de la enfermedad de Pompe puede ser descrita como un espectro de enfermedad que varía desde una forma de inicio infantil rápidamente progresiva (inicio de síntomas de enfermedad de Pompe típicamente dentro del primer año de vida y una muy corta esperanza de vida esperada) a una forma de inicio tardío y menos rápidamente progresiva.

La forma de inicio infantil de enfermedad de Pompe se caracteriza por una deposición masiva de glicógeno en el corazón, y músculo esquelético siempre produciendo una cardiomiopatía rápidamente progresiva, debilidad muscular generalizada e hipotonía. El desarrollo motor frecuentemente se detiene completamente, o si se alcanzan los objetivos motores, ellos se pierden subsecuentemente. La muerte típicamente ocurre debido a una insuficiencia cardíaca y/o respiratoria antes del primer año de edad.

En un estudio de historia natural retrospectivo en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil (n=168), la mediana de edad al inicio de los síntomas era 2.0 meses y la mediana de edad de muerte era 9.0 meses. Las tasas de supervivencia Kaplan-Meier a los 12, 24 y 36 meses de edad fueron 26%, 9% y 7%, respectivamente.

Se ha descrito una enfermedad de Pompe de inicio infantil de una forma no-típica, más lentamente progresiva que se caracteriza por una cardiomiopatía menos severa y consecuentemente una supervivencia más prolongada.

La forma de inicio tardío de enfermedad de Pompe se manifiesta durante la infancia, niñez, adolescencia o incluso edad adulta y es mucho menos rápidamente progresiva que la forma de inicio infantil. Generalmente, se caracteriza por la presencia de suficiente actividad residual de GAA para excluir el desarrollo de cardiomiopatía, sin embargo se ha reportado algún compromiso cardíaco en hasta aproximadamente 4% de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío típicamente se presentan con miopatía progresiva, predominantemente de los músculos proximales en las cinturas pélvica y de hombros, y varían los grados de compromiso respiratorio, progresando finalmente a una discapacidad profunda y/o la necesidad de apoyo ventilatorio. El curso de tiempo de progresión de la enfermedad es extremadamente variable y no predecible, algunos pacientes presentan un rápido deterioro en la función muscular

esquelética y respiratoria llevando a pérdida de la ambulación e insuficiencia respiratoria, otros progresan menos rápidamente, y aún otros se presentan con una disociación en la progresión del compromiso muscular esquelético y respiratorio.

Eficacia y seguridad clínica

Enfermedad de Pompe de Inicio Infantil; estudio clínico en pacientes de 6 meses de edad o menos

La seguridad y eficacia de Myozyme se evaluaron en un estudio clínico pivotal, randomizado, abierto, históricamente controlado de 18 pacientes de inicio infantil no-ventilados de 6 meses de edad o menos al inicio del tratamiento. La cohorte histórica no tratada se emparejó con la población del estudio pivotal y se derivó desde un estudio de historia natural retrospectivo (n=42) en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil. Los pacientes se randomizaron para recibir 20 mg/kg o 40 mg/kg una vez cada dos semanas por un período de 52 semanas. Después de un mínimo de 52 semanas, 16 de estos 18 pacientes se reclutaron en un estudio de extensión para recibir tratamiento continuo en la misma dosis por una duración total de hasta tres años (150 semanas).

El objetivo primario fue la proporción de pacientes que estaban vivos y libre de apoyo ventilatorio invasivo. Sin embargo, la sobrevida libre de ventilador invasivo no se registró en la cohorte histórica no tratada y no es posible una comparación de este objetivo. Después de 52 semanas de tratamiento, todos los 18 pacientes tratados con Myozyme estaban vivos y 15 de estos 18 pacientes estaban vivos y libres de apoyo ventilatorio invasivo mientras que 1 de los 42 pacientes en la cohorte histórica no tratada estaba vivo a los 18 meses de edad. Dos pacientes murieron y no entraron al estudio de extensión. Después de 104 semanas de tratamiento, todos los 16 pacientes que se reclutaron en el estudio de extensión estaban vivos y 10 de estos 16 pacientes estaban libres de apoyo ventilatorio invasivo. Al final del estudio (con duraciones de tratamiento individuales por paciente que variaron desde 60 a 150 semanas; media del período de seguimiento de 119 semanas) 14 de 16 pacientes estaban vivos y 9 de 16 pacientes estaban vivos y libres de apoyo ventilatorio invasivo. Un paciente adicional murió después del término del estudio y otro después de retirarse del estudio.

Se realizó una comparación de curvas de sobrevida desde el tiempo de diagnóstico versus la cohorte histórica no tratada usando un análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox. Los pacientes tratados con Myozyme demostraron sobrevida prolongada comparado con la sobrevida en una cohorte histórica no tratada (ver Tabla 3).

Tabla 3: Resultados para el objetivo de supervivencia usando el modelo de regresión de Cox

Pacientes Tratados	Comparador de Referencia Histórico	Objetivo	Razón de Riesgo de Efecto de Tratamiento	Intervalo de Confianza 95%	Valor p
N=18	N=42	Supervivencia	0.05	(0.015, 0.147)	<0.0001

Nota: Los resultados son del análisis de regresión de riesgos proporcional de Cox el cual incluye el tratamiento como una co-variada que varía con el tiempo y también incluye la edad de diagnóstico y la edad de inicio de síntomas.

Los sujetos tenían 6 meses de edad o menos al inicio del tratamiento.

Los sujetos en la cohorte histórica no tratada habían nacido en 1993 o más tarde.

Los índices ecocardiográficos de cardiomiopatía mejoraron medidos por una disminución en la masa ventricular izquierda (LVM). Después de 52 semanas de tratamiento, la LVM disminuyó desde el estado basal en todos los 14 pacientes con datos disponibles y estuvo dentro de los límites normales en 3 de los 14 pacientes. Después del primer año (64 hasta 130 semanas) de tratamiento, la LVM disminuyó aún más en 8 pacientes. A las 104 semanas de tratamiento, las evaluaciones de LVM estaban disponibles para 8 pacientes, de los cuales 5 disminuyeron para estar dentro de los límites normales.

Medido por puntajes de rendimiento motor equivalente a la edad de la Escala Motora Infantil de Alberta ([AIMS] (Alberta Infant Motor Scale), siete de 18 pacientes tuvieron ganancias en el desarrollo motor durante el estudio y estuvieron caminando independientemente en la última evaluación del estudio (con duraciones de tratamiento individuales del paciente que variaron desde 52 a 130 semanas; media del período de seguimiento de 94 semanas). Un adicional de 4 pacientes tuvieron ganancias de desarrollo motor durante el estudio y se sentaron independientemente en la última evaluación del estudio (con duraciones de tratamiento individuales del paciente que variaron desde 78 a 130 semanas; media del período de seguimiento de 110 semanas), aunque ellos no tenían un uso funcional de las piernas. Los restantes 7 pacientes no tuvieron ganancias motoras clínicamente significativas o no eran capaces de mantener las ganancias motoras y tenían movimiento motor muy limitado en la última evaluación del estudio (con duraciones de tratamiento individuales del paciente que variaron desde 52 a 142 semanas; media del período 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 para edad (sobre el 3er percentil), 14 de 15 pacientes (93.3%) estaban sobre el 3er percentil en longitud y 12 de 15 pacientes (80.0%) estaban sobre el 3er percentil para circunferencia craneana. En el segundo año de tratamiento, 15 de los 17

pacientes habían mejorado más los percentiles de peso para edad (con duraciones de tratamiento individuales del paciente que variaron desde 78 a 142 semanas; media del período de seguimiento de 111 semanas), 10 de los 16 pacientes habían mejorado más los percentiles de longitud para edad (con duraciones de tratamiento individuales del paciente que variaron desde 90 a 130 semanas; media del período de seguimiento de 113 semanas) y 11 de los 15 pacientes habían mejorado más los percentiles de circunferencia craneana para edad (con duraciones de tratamiento individuales del paciente que variaron desde 90 a 130 semanas; media del período de seguimiento de 110 semanas). A las 104 semanas de tratamiento, todos los 13 pacientes con datos disponibles habían mantenido o mejorado los percentiles de peso para edad (sobre el 3er percentil), todos los 12 pacientes con datos disponibles estaban sobre el 3er percentil para longitud y todos los 12 pacientes con datos disponibles estaban sobre el 3er percentil para circunferencia craneana.

Los análisis de eficacia no revelaron diferencias significativas entre los 2 grupos de dosis con respecta a sobrevida, sobrevida libre de ventilador invasivo, cualquier sobrevida libre de ventilador, disminución en LVM, ganancias en parámetros de crecimiento y adquisición de objetivos motores. Basado en estos resultados se recomienda la dosis de 20 mg/kg qow.

Enfermedad de Pompe de inicio infantil; estudio clínico en pacientes de 6 meses a 3.5 años de edad

Un segundo estudio clínico abierto también evaluó la seguridad y eficacia de Myozyme en 21 pacientes con predominantemente una forma no-típica de enfermedad de Pompe de inicio infantil que varió en edad desde los 6 meses a 3.5 años al inicio del tratamiento. Los pacientes recibieron 20 mg/kg de Myozyme una vez cada dos semanas por 52 semanas excepto para 8 pacientes que recibieron 40 mg/kg después de al menos 26 semanas de tratamiento. Después de 52 semanas todos los pacientes continuaron tratamiento por un total de duración de más de 3 años (168 semanas con una mediana de 121 semanas).

El objetivo primario del estudio pivotal fue la proporción de pacientes que estaban vivos. Después de 52 semanas de tratamiento, 16 de 21 pacientes (76.2%) tratados con Myozyme estaban vivos. Después de 104 semanas de tratamiento, 14 de 21 pacientes (66.7%) estaban vivos y 1 paciente estaba vivo pero había sido discontinuado del estudio. Estas proporciones se mantuvieron hasta el final del estudio (con duraciones de tratamiento individuales del paciente que variaron desde 1 a 168 semanas; media del período de seguimiento de 109 semanas). En la cohorte histórica no tratada 5 de 47 pacientes (10.6%), para quienes los datos estaban disponibles, estaban vivos a la edad de 30 meses (2.5 años).

La sobrevida en los pacientes tratados se comparó con la sobrevida en una cohorte histórica similar de sujetos no tratados usando un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox (Ver Tabla 4).

Tabla 4: Resultados para el objetivo de sobrevida usando el modelo de regresión de Cox

Pacientes Tratados	Comparador de Referencia Histórico	Objetivo	Razón de Riesgo de Efecto de Tratamiento	Intervalo de Confianza 95%	Valor p
N=21	N=48	Sobrevida	0.301	(0.112, 0.804)	0.0166

Nota: Los resultados son del análisis de regresión de riesgos proporcional de Cox el cual incluye el tratamiento como una co-variada que varía con el tiempo y también incluye la edad de diagnóstico y la edad de inicio de síntomas.

Los sujetos variaron en edad desde los 6 meses a 3.5 años al inicio del tratamiento.

Los sujetos en la cohorte histórica no tratada habían nacido en 1995 o más tarde.

Los datos de eficacia adicional mostraron que de 16 pacientes que estaban libres de apoyo ventilatorio invasivo en el estado basal, 7 permanecieron así después de 104 semanas de tratamiento. Los 9 pacientes restantes ya sea murieron (5 pacientes) o comenzaron a ser dependientes de ventilador invasivo (4 pacientes). Todos los 5 pacientes que estaban recibiendo ventilación invasiva en el estado basal continuaron requiriendo ventilación a través del estudio (4 pacientes sobrevivieron más allá de la semana 104 y un paciente murió).

Después de 52 semanas de tratamiento, la LVM disminuyó desde el estado basal en todos los 12 pacientes con datos disponibles y estaba dentro de los límites normales en 6 de 12 pacientes. Después del primer año (58 hasta 168 semanas) de tratamiento la LVM disminuyó más en 9 de los 12 pacientes con datos disponibles. A las 104 semanas de tratamiento las evaluaciones de LVM estaban disponibles para 10 pacientes, de los cuales 9 disminuyeron a estar dentro de límites normales.

Después de 52 semanas de tratamiento, 3 de los 8 pacientes con datos disponibles tenían ganancias en función motora sobre el estado basal medido por puntajes sin procesar y puntajes edad-equivalente desde el estado basal en el AIMS. Seis de los 11 pacientes con datos disponibles continuaron teniendo ganancias en el desarrollo motor más allá de la Semana 52 (con duraciones de tratamiento individuales del paciente que variaron desde 58 a 168 semanas; media del período de seguimiento de 121 semanas), incluyendo 3 pacientes ambulatorios y 3 pacientes con habilidades funcionales sólo para sentarse en la última visita del estudio. Los restantes 5 pacientes no mostraron cambio significativo en el desarrollomotor más allá de la Semana 52 (con duraciones de tratamiento individuales del paciente que variaron desde 104 a 168 semanas; media del

período de seguimiento de 140 semanas), incluyendo 4 pacientes sin habilidades motoras significativas en cualquiera de las posiciones evaluadas y 1 paciente con habilidades funcionales sólo para sentarse en la última visita del estudio.

La gran mayoría de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil tratados con Myozyme demuestra mejoría en la función cardíaca así como estabilización o mejorías en los parámetros de crecimiento.

Sin embargo, las respuestas motoras y respiratorias han sido más variables. Los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil que demostraron ganancias motoras, tenían mayor preservación de la función motora y menor contenido de glicógeno en el músculo cuádriceps en el estado basal. Es digno de atención que una mayor proporción de pacientes con mejores resultados motores muestran estabilidad o mejoría en los parámetros de crecimiento (peso), mientras que la gran mayoría de los pacientes, a pesar de sus resultados motores o características basales, muestran reversión de la cardiomiopatía medido por cambios en el puntaje Z de la LVM.

La totalidad de los datos sugiere que el diagnóstico temprano y tratamiento en una etapa temprana de la enfermedad puede ser crítico para alcanzarlos mejores resultados en estos pacientes de inicio infantil.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío; estudio clínico pivotal

La seguridad y eficacia de Myozyme se evaluó en un estudio randomizado, doble-ciego, placebo-controlado en 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío que variaron en edad desde 10 a 70 años al inicio de tratamiento y todos eran naïve a terapia de reemplazo enzimático. Los pacientes se randomizaron en una proporción 2:1 y recibieron 20 mg/kg de Myozyme (n=60) o placebo (n=30) una vez cada dos semanas por 78 semanas (18 meses).

Las evaluaciones de resultados de eficacia co-primaria fueron distancia caminada (metros) en 6 minutos (6-Minute Walk Test, 6MWT [Test de Caminar 6-Minutos]) y % pronosticado de FVC (Forced Vital Capacity [Capacidad Vital Forzada]) en posición sentada. Después de 78 semanas, los pacientes tratados con Myozyme mostraron mejoría en la distancia caminada medida por 6MWT y estabilización de la función pulmonar medida por % pronosticado de FVC comparado con los pacientes tratados con placebo. La distancia caminada en 6 minutos aumentó en una mediana de 15.0 metros para los pacientes tratados con Myozyme y disminuyó en una mediana de 7.5 metros para los pacientes tratados con placebo, indicando un efecto estadísticamente significativo del tratamiento con Myozyme comparado con placebo (p=0.0283). El % pronosticado de FVC cambió en una mediana de 0.0 para los pacientes tratados con Myozyme y

disminuyó en una mediana de 3% para los pacientes tratados con placebo, indicando un efecto estadísticamente significativo del tratamiento ($p=0.0026$). Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Cambio desde el estado basal: resultados de eficacia en el estudio placebo-controlado

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
Distancia del Test de Caminar 6-Minutos (metros)			
Estado basal	Media \pm s.d.	332.20 \pm 126.69	317.93 \pm 132.29
Pre-tratamiento	Mediana	360.0	339.0
Semana 78/Última Observación	Media \pm s.d.	357.85 \pm 141.32	313.07 \pm 144.69
	Mediana	367.5	307.0
Cambio desde el Estado basal a la Semana 78/Última Observación*	Media \pm s.d.	26.08 \pm 64.41	-4.87 \pm 45.24
	Mediana	15.0	-7.5
Test de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor p	0.0283	
Capacidad Vital Forzada (Porcentaje de lo pronosticado normal)			
Estado basal	Media \pm s.d.	55.43 \pm 14.44	53.00 \pm 15.66
Pre-tratamiento	Mediana	53.5	49.0
Semana 78/Última Observación	Media \pm s.d.	56.67 \pm 16.17	50.70 \pm 14.88
	Mediana	55.5	49.0
Cambio desde el Estado basal a la Semana 78/Última Observación*	Media \pm s.d.	1.25 \pm 5.55	-2.3 \pm 4.33
	Mediana	0.0	-3.0
Test de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor p	0.0026	
*Un paciente que no tenía datos post estado basal fue excluido del análisis.			

Enfermedad de Pompe de inicio tardío; otros estudios clínicos y análisis

Se realizaron tres estudios iniciados por el investigador, independientes, abiertos, brazo único con Myozyme:

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

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

En el estudio descrito anteriormente en 69 pacientes de inicio tardío en

Holanda, Myozyme mostró una mejoría en la fuerza muscular. Sin embargo, la función muscular sólo mejoró en los pacientes independientes de una silla de ruedas y en aquellos con menos debilidad muscular pronunciada.

En dos estudios clínicos adicionales abiertos con Myozyme con un seguimiento de 24 meses, diez pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío severo (disfunción motora moderada a severa y ventilación asistida) mostraron una respuesta variable sobre las medidas de funciones motora y respiratoria, mayormente en la forma de una mejoría modesta (AGLU03105, AGLU04107).

Un estudio clínico abierto evaluó la seguridad y eficacia de Myozyme en 5 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío que varió en edad desde 5 a 15 años al inicio del tratamiento (AGLU02804). Los pacientes recibieron 20 mg/kg de Myozyme una vez cada dos semanas por 26 semanas. Todos los pacientes eran ambulatorios libremente y todos, menos un paciente, no requirieron ninguna forma de apoyo de ventilador (1 paciente requirió ventilación nocturna no invasiva). De los 3 pacientes con compromiso pulmonar significativo en el screening/estado basal (porcentaje pronosticado de capacidad vital forzada en posición sentada varió desde 58-67%), dos demostraron mejorías clínicamente significativas en FVC (+11.5% y +16.0%) en posición sentada en la Semana 26. La evaluación de la función motora entregó resultados dispares.

Diez pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío avanzada (ej. En silla de ruedas para 10/10 y dependiente del ventilador para 9/10) de 9-54 años de edad fueron tratados en programas de acceso expandido con alglucosidasa alfa 20-40 mg/kg una vez cada dos semanas por varios períodos de tiempo entre 6 meses y 2.5 años. Los beneficios pulmonares observados en pacientes incluyeron una mejoría clínicamente significativa en FVC de 35% en un paciente, y reducciones significativas en el número de horas de apoyo de ventilador necesarias en 2 pacientes. Los beneficios del tratamiento sobre la función motora incluyeron la re ganancia de habilidades motoras perdidas que se observaron en algunos pacientes. Sólo un paciente comenzó a estar libre de la silla de ruedas. En este grupo de pacientes también se ha observado una respuesta variable con respecto a la función motora.

Registro Pompe

Se estimula a los profesionales médicos o de la salud para registrar a los pacientes que son diagnosticados con enfermedad de Pompe en www.PompeRegistry.com. Los datos de los pacientes serán recolectados anónimamente en este Registro. Los objetivos del "Registro Pompe" son aumentar el entendimiento de la enfermedad de Pompe y monitorear a los pacientes y sus respuestas a la terapia de reemplazo enzimático a través

del tiempo, con el objetivo principal de mejorar los resultados clínicos para estos pacientes.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol (E421)

Polisorbato 80 (E433)

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado (E339)

Fosfato de sodio monobásico monohidratado (E339)

6.2 INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros productos farmacéuticos.

6.3 VIDA ÚTIL

3 años.

Después de la dilución, se recomienda su uso inmediato. Sin embargo, se ha demostrado estabilidad química y física en uso por 24 horas a 2°C a 8°C cuando se almacena bajo protección de la luz.

6.4 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL ALMACENAMIENTO

Almacenar en un refrigerador (2°C - 8°C).

Para condiciones de almacenamiento después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

50 mg de polvo en un frasco (vidrio tipo 1) con un tapón (butilo siliconizado) y un sello (aluminio) con tapa a presión (plástica). Envase de 1 frasco ampolla para un solo uso.

Frasco de 50 mg

Cada frasco contiene 52,5 mg de alglucosidasa alfa, y excipientes: manitol, polisorbato 80, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado. Después de la reconstitución, el volumen total es de 10,5 mL que contiene 5,0 mg de alglucosidasa alfa por mL.

6.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINACIÓN Y MANIPULACIÓN

Myozyme tiene que ser reconstituido con agua para inyección, luego diluido

con solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para inyección y luego administrado por infusión intravenosa. La reconstitución y dilución se debe realizar de acuerdo a las buenas prácticas, particularmente con respecto a asepsia.

Debido a la naturaleza proteica del producto, puede ocurrir formación de partículas en la solución reconstituida y en las bolsas de infusión final. Por lo tanto, se debe usar un filtro en línea de unión a proteínas bajo 0.2 micrones para la administración. Se demostró que el uso de un filtro en línea de 0.2 micrones remueve las partículas visibles y no produce una pérdida aparente de proteínas o actividad.

Determinar el número de frascos ampollas a ser reconstituidos basado en el régimen de dosis individual del paciente (mg/kg) y retirar los frascos ampollas requeridos desde el refrigerador para permitir que ellos alcancen temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Cada frasco ampollade Myozyme es sólo para un uso único.

Peso del paciente (kg) x dosis (mg/kg) = dosis para el paciente (en mg). Dosis del paciente (en mg) dividida por 50 mg/frasco = cantidad de frascos a reconstituir. Si la cantidad de frascos incluye una fracción, se deberá redondear al número entero superior.

Ejemplo: Peso del paciente (16 kg) x dosis (20 mg/kg) = dosis para el paciente (320 mg). 320 mg divididos por 50 mg/frasco = 6,4 frascos; por lo tanto, se deben reconstituir 7 frascos.

Usar técnica aséptica.

Reconstitución

Reconstituir cada frasco de Myozyme inyectando lentamente 10,3 mL de agua estéril para inyección, USP, sobre la pared interna de cada frasco. Evitar el impacto fuerte del agua para inyección en el polvo y asimismo evitar la formación de espuma. Para ello, agregar lentamente en el frasco el agua para inyección por goteo, y no hacerlo directamente sobre el polvo liofilizado. Inclinar en ángulo y mover en forma giratoria cada frasco suavemente. No invertir ni agitar. El volumen reconstituido es 10.5 mL que contiene 5 mg/mL, y aparece como una solución clara, incolora a amarillo pálido que puede contener partículas en la forma de filamentos blancos finos o fibras translúcidas. Realizar una inspección inmediata de los frascos ampollas reconstituidos para material particulado y decoloración. Si luego de la inspección inmediata se observan partículas externas distintas a las descritas anteriormente, o si la solución está decolorada, no usar. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente 6.2.

Después de la reconstitución, se recomienda diluir los frascos ampollas

rápidamente (ver a continuación).

Dilución

Cuando se reconstituye como se explicó anteriormente, la solución reconstituida en el frasco ampolla contiene 5 mg de alglucosidasa alfa por mL. El volumen reconstituido permite la extracción exacta de 10.0 mL (igual a 50 mg) desde cada frasco ampolla.

Esto luego debe ser diluido como sigue: Lentamente extraiga la solución reconstituida desde cada frasco ampolla hasta que se obtenga el volumen de dosis del paciente. La concentración final recomendada de alglucosidasa en las bolsas de infusión varía desde 0.5 mg/mL a 4 mg/mL. Remover los espacios de aire dentro de la bolsa de infusión. También remover un volumen igual de solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para inyección, que será reemplazado con el Myozyme reconstituido. Inyecte lentamente el Myozyme reconstituido directamente en la solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para inyección. Invertir o masajear suavemente la bolsa de infusión para mezclar la solución diluida. No batir o agitar excesivamente la bolsa de infusión.

La solución final de infusión se debe administrar lo más cercano posible al tiempo de preparación.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho de debe eliminar de acuerdo a los requerimientos locales.

Venta bajo receta simple.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Fabricado por: Genzyme Ireland Ltd. IDA Industrial Park, Old Kilmeaden road Waterford, Irlanda

**Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi
Teléfono 2 3340 8400**

REFERENCIA

Alglucosidase Alfa-CCDS V10-LRC01-Sep-2022

REVISIÓN LOCAL

DD/MM/2022