



## DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

### Nombre del producto

Nombre comercial: Myozyme®

Nombre genérico u oficial: alglucosidasa alfa

Forma farmacéutica: Polvo o polvo compacto liofilizado estéril, apirógeno, blanco a blanquecino.

### Composición

#### Ingrediente activo

Alglucosidasa alfa, 52,5 mg por frasco. Cada frasco contiene 5 mg/mL de alglucosidasa alfa después de su reconstitución con agua para inyección (dosis extraíble de 50 mg).

#### Excipientes por frasco

Manitol 210 mg, Polisorbato 80 0,5mg, Fosfato de sodio dibásico heptahidratado 9,9mg, Fosfato de sodio monobásico monohidratado 31,2 mg

### Clase Terapéutica Farmacológica

Código ATC : A16AB07, alglucosidasa alfa

### Indicaciones terapéuticas

Myozyme está indicado para el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo para pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (deficiencia de  $\alpha$ -glucosidasa ácida).

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Propiedades farmacodinámicas

La enfermedad de Pompe (también conocida como deficiencia de maltasa ácida, enfermedad de depósito de glucógeno tipo II o glucogenosis tipo II) es una enfermedad hereditaria del metabolismo del glucógeno causada por la ausencia o la deficiencia marcada de la enzima lisosomal  $\alpha$ -glucosidasa ácida (AGA). La enfermedad de Pompe consiste en la acumulación intra lisosomal de glucógeno en diferentes tejidos, particularmente en los músculos cardiacos y estriados, lo cual provoca el desarrollo de cardiomiopatía, debilidad progresiva de los músculos y deterioro de la función respiratoria.

Myozyme constituye una fuente exógena de AGA. Se ha observado que la molécula de AGA es capaz de unirse a receptores de manosa-6-fosfato, localizados en la superficie celular, a través de grupos carbohidratos, lo cual permite su internalización y posterior transporte hacia los lisosomas, en donde es activada a través de una ruptura proteolítica. Una vez activa, la AGA, es capaz de metabolizar glucógeno.

### Propiedades farmacocinéticas

En el estudio piloto AGLU01602, se evaluó la farmacocinética de Myozyme en 15 pacientes. La edad de estos pacientes osciló entre 1 y 7 meses a la fecha de recibir la primera infusión de 20 mg/kg ó 40 mg/kg (como una infusión de aproximadamente 4 a 6,5 horas) de Myozyme cada 2 semanas. La concentración plasmática de Myozyme se determinó a través de un ensayo de la

actividad, utilizando un sustrato artificial. La exposición sistémica fue aproximadamente proporcional a la dosis entre las dosis de 20 y 40 mg/kg.

Después de la primera y sexta infusión de Myozyme, la media de las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) variaron entre 178,2 a 263,7 µg/mL para los grupos que recibieron las dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg, respectivamente. La media del área bajo la curva de concentración plasmática- tiempo (AUC<sub>∞</sub>) varió entre 977,5 y 1.872,5 µg•hr/mL para los grupos que recibían las dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg. La depuración plasmática media (CL) fue de 21,9 mL/hr/kg y la media del volumen de distribución en estado estable (V<sub>ss</sub>) fue de 66,2 mL/kg para ambos grupos posológicos, observándose una variabilidad mínima entre sujetos de 15 % y 11 % respectivamente. La media de la depuración plasmática (t<sub>1/2</sub>) fue de 2,75 horas para los 2 grupos posológicos.

También se evaluó la farmacocinética de Myozyme en 14 pacientes en el Estudio de apoyo AGLU01702. La edad de los pacientes osciló entre 6 meses y 3,5 años al momento de recibir la primera infusión. Los pacientes recibieron 20 mg/kg de Myozyme en forma de infusión de aproximadamente 4 horas cada dos semanas. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los observados en el grupo que recibió la dosis de 20 mg/kg en el estudio AGLU01602.

La farmacocinética de Myozyme fue evaluada en el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, en 32 pacientes entre 21 a 70 años de edad que recibieron 20 mg/kg de Myozyme cada dos semana. ABC y la C<sub>máx</sub> fueron similares en la semana 0, 12 y 52 visitas indicando que la farmacocinética de Myozyme no es dependiente del tiempo. En la semana 52 de la administración cada dos semanas, se calcularon ABC (2,710 mg•h/ml), C<sub>máx</sub> (370 mg•h/ml) y depuración (639 ml/h), en el estado estacionario.

Una depuración media (42%) más elevada se observó en la semana 52, en 4 de 5 pacientes que resultaron positivos para un ensayo in vitro de anticuerpos que inhiben la absorción celular de la enzima. La farmacocinética través del tiempo en 4 de estas 5 personas indicó un aumento en la depuración enzimática con el aumento de los títulos de IgG. Un estado positivo para anticuerpos inhibidores estuvo correlacionado con títulos de IgG mayores, en los pacientes que recibieron Myozyme. No hubo ninguna relación aparente entre la inhibición de la absorción y eficacia.

#### **Posología y método de administración**

Se recomienda una posología de Myozyme de 20 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas administrada en forma de 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 indicios de reacciones relacionadas con la infusión. La tasa de infusión se puede disminuir y/o interrumpir la administración temporalmente en caso de que se presenten reacciones a la misma.

La inocuidad y eficacia de Myozyme han sido evaluadas en pacientes con edades que van desde la infancia hasta la edad adulta.

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha no incluyen un número suficiente de sujetos mayores de 65 años con el fin de evaluar la seguridad y eficacia de Myozyme en esta población.

#### **Vía de administración**

Infusión intravenosa (IV).

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad (reacción anafiláctica) al principio activo o a algunos de sus excipientes.

**Advertencias y precauciones de uso****Advertencias****Hipersensibilidad / reacciones anafilácticas**

Reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas que amenazan la vida, se han observado en pacientes durante la infusión de Myozyme, algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Un pequeño número de pacientes desarrolló choque anafiláctico y/o paro cardíaco durante la infusión de Myozyme requiriendo medidas necesarias de soporte vital.

Las reacciones incluyeron broncoespasmo, sibilancias, paro respiratorio, dificultad respiratoria, apnea, estridor, disnea, disminución de la saturación de oxígeno, paro cardíaco, hipotensión, bradicardia, taquicardia, cianosis, vasoconstricción, enrojecimiento, dolor torácico, molestias en el pecho, opresión en la garganta, angioedema, edema faríngeo, edema facial, edema periférico, urticaria y erupción cutánea.

Ante reacciones graves de hipersensibilidad o anafilácticas se debe considerar la interrupción inmediata de Myozyme y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado. Dada la posibilidad de que se produzcan reacciones graves a la infusión, siempre que se administre Myozyme se deberá contar con las medidas necesarias de apoyo médico, incluyendo equipos de reanimación cardiopulmonar especialmente para los pacientes con hipertrofia cardíaca y pacientes con función respiratoria comprometida significativamente.

**Reacciones asociadas con la infusión (RAIs)**

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con Myozyme en dos estudios clínicos de inicio infantil de 52 semanas de duración. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, el 28% de los pacientes en el grupo de tratamiento con Myozyme experimentó RAIs. Las RAIs pueden ocurrir en cualquier momento, hasta dentro de un par de horas después de la infusión de Myozyme y son más probables con velocidades de infusión más altas.

La mayoría de las reacciones se evaluaron como leves a moderadas; algunas reacciones fueron graves. Algunos pacientes fueron tratados previamente con agentes antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides. Las reacciones relacionadas con la infusión pueden ocurrir aún después de recibir agentes antipiréticos, antihistamínicos o corticoesteroides.

Si se produce una reacción relacionada con la infusión, independientemente del pretratamiento, los síntomas se podrían mejorar mediante la disminución de la velocidad de infusión, interrupción temporal de la misma y/o administración de agentes antihistamínicos y/o antipiréticos. Ante reacciones graves se debe considerar la interrupción inmediata de Myozyme y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado, incluyendo el equipo de reanimación cardiopulmonar, debe estar disponible.

Los pacientes que han sufrido reacciones relacionadas con la infusión se deben tratar con precaución al volver a administrar Myozyme.

Los pacientes con enfermedad de Pompe avanzada pueden presentar una función cardíaca y respiratoria comprometida, lo cual puede predisponer a un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves debidas a las reacciones a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca durante la administración de Myozyme.

### **Precauciones**

#### **Generales**

Los pacientes que padecen enfermedad aguda concomitante al momento de la infusión, parecen tener mayor riesgo de desarrollar reacciones relacionadas con la infusión al recibir la infusión de Myozyme. Se debe prestar especial atención al estado clínico del paciente antes de administrar Myozyme.

#### **Inmunogenicidad**

En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG a Myozyme, generalmente dentro de los 3 meses de tratamiento. Los pacientes con enfermedad de inicio infantil tratados con dosis más altas de Myozyme tienden a desarrollar una respuesta de anticuerpos más robusta y a desarrollar más RAIs. Se recomienda que se monitoree periódicamente la formación de anticuerpos IgG en estos pacientes. El efecto del desarrollo de anticuerpos sobre la eficacia a largo plazo de Myozyme no se conoce completamente.

Hay una observación y es que algunos pacientes que desarrollan anticuerpos IgG altos y sostenidos, incluyendo a los pacientes negativos para reacción inmunológica cruzada (CRIM) (es decir, pacientes en los que no se detectó proteína endógena GAA mediante análisis Western blot y/o que se predijeron en función al genotipo), pueden experimentar una eficacia clínica reducida al tratamiento con Myozyme. La causa de una pobre respuesta clínica en algunos de estos pacientes se piensa que es multifactorial (ver sección de Immunomodulación).

Algunos pacientes de inicio infantil y de inicio tardío positivos para IgG en ensayos clínicos que fueron evaluados retrospectivamente para detectar la presencia de anticuerpos inhibidores dieron positivo en la inhibición de la actividad enzimática y / o la absorción en ensayos in vitro. Sin embargo, la relevancia clínica de esta inhibición in vitro no está clara.

Un pequeño número de pacientes que fueron evaluados dieron positivo para anticuerpos IgE específicos de Myozyme, algunos de los cuales experimentaron reacciones anafilácticas. La prueba se realizó típicamente para IAR sugestivos de reacciones de hipersensibilidad. Algunos pacientes han sido reexaminados con éxito utilizando tasas más lentas y / o dosis iniciales más bajas y continuaron recibiendo tratamiento con Myozyme bajo estrecha supervisión clínica.

Se han reportado reacciones cutáneas severas y posiblemente reacciones inmunes con Myozyme, incluidas lesiones cutáneas ulcerativas y necrotizantes. La biopsia de piel en un paciente demostró la deposición de anticuerpos anti-rhGAA en la lesión. Se observó síndrome nefrótico en algunos pacientes de Pompe tratados con Myozyme y que tenían títulos altos de anticuerpos IgG ( $\geq 102.400$ ). En estos pacientes, la biopsia renal fue compatible con el depósito del complejo inmune. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda realizar análisis de orina periódicos entre pacientes con títulos altos de anticuerpos IgG.

Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones mediadas por complejos inmunes sistémicos que afecten la piel y otros órganos mientras reciben Myozyme. Si se producen reacciones inmuno-mediadas, se debe considerar la interrupción de la administración de Myozyme y se debe iniciar el tratamiento médico apropiado. Deben considerarse los riesgos y beneficios de volver a administrar Myozyme después de una reacción inmuno-mediada. Algunos pacientes han sido reexaminados con éxito y continuaron recibiendo Myozyme bajo estrecha supervisión clínica.

### **Inmunomodulación**

La información de inmunogenicidad de ensayos clínicos y de la literatura publicada para pacientes CRIM-negativo de inicio infantil (IOPD) sugiere que la administración del régimen de inducción de tolerancia inmune (ITI) administrado a pacientes no tratados con Myozyme (ITI profiláctica) puede ser eficaz para prevenir o reducir el desarrollo de Altos Títulos de Anticuerpos Sostenidos (HSAT), contra Myozyme. La información de un pequeño número de pacientes tratados con HSAT, con o sin actividad inhibitoria, mostraron un limitado efecto al tratamiento. Se observó mejores resultados al tratamiento en pacientes más jóvenes con la enfermedad menos avanzada, que recibieron ITI profiláctica antes del desarrollo de HSAT, lo que sugiere que el inicio temprano de ITI puede dar como resultado mejores resultados clínicos. Los regímenes de ITI pueden necesitar adaptarse a las necesidades individuales del paciente. (ver Sección Estudios Clínicos).

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

### **Arritmia cardíaca y muerte súbita durante anestesia general para la colocación de un catéter venoso central**

En pacientes que padecen enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardíaca se debe proceder cuidadosamente al administrar anestesia general para la colocación del catéter venoso central o para otros procedimientos quirúrgicos.

Las arritmias cardíacas, incluidas fibrilación ventricular, taquicardia ventricular y bradicardia, que han ocasionado paro cardíaco o muerte, o que han requerido reanimación o desfibrilación cardíaca, se han relacionado con el empleo de anestesia general en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardíaca.

### **Falla cardiorrespiratoria aguda**

Se observó falla cardiorrespiratoria aguda que requirió intubación y soporte inotrópico, en algunos pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardíaca primaria, posiblemente relacionada con la sobrecarga de líquidos durante la administración de Myozyme. (Ver Condiciones especiales de manipulación: reconstitución, dilución y preparación para información sobre los volúmenes de infusión adecuados).

**Ensayos de laboratorio útiles para la supervisión de los pacientes**

Se sugiere monitorear periódicamente la formación de anticuerpos IgG en estos pacientes. En aquellos pacientes que padecieron reacciones relacionadas con la infusión que sugieren reacciones de hipersensibilidad se podrían también evaluar la formación de anticuerpos IgE a Myozyme.

En aquellos pacientes que presenten una disminución de la mejoría a pesar del tratamiento continuo con Myozyme y en los que se sospeche que la presencia de anticuerpos es parte de la causa, se podrán evaluar la neutralización de la captación y de la actividad enzimática.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias pesadas**

No se han realizado estudios con Myozyme sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias.

**Interacciones Fármaco/Fármaco**

No se han realizado estudios con Myozyme sobre las interacciones con otros fármacos.

**Fármaco/Alimentos**

Las interacciones con alimentos y bebidas son poco probables.

**Incompatibilidades farmacéuticas**

Puesto que no se cuenta con estudios de compatibilidad, este producto no se debe mezclar con otros medicamentos.

**Ensayos de fármaco/laboratorio**

No se especifica ninguno

**Embarazo y lactancia****Embarazo**

Se realizaron estudios de reproducción en ratones y conejos gestantes utilizando dosis de hasta 40 mg/kg/ día (aproximadamente 2 veces la dosis cada dos semanas recomendada para seres humanos de acuerdo con el área de superficie corporal). Dicho estudio no reveló ninguna evidencia de pérdida de la fertilidad o de toxicidad para el desarrollo embrionario debido a Myozyme. En un estudio definitivo embrionario en conejo, se observaron unos pocos casos de aborto y parto prematuro (4,3% y 3,2% de incidencia total, respectivamente). No se han realizado estudios de Myozyme en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la reacción que se obtendrá en seres humanos, Myozyme sólo se debe usar durante el embarazo cuando sea claramente necesario.

**Trabajo de parto y alumbramiento**

No se especifica ninguno.

**Lactancia**

Se desconoce si Myozyme es excretado en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana, debe procederse con cautela cuando se administre Myozyme a una mujer en período de lactancia.

## REACCIONES ADVERSAS

### Estudios Clínicos

#### Experiencia con enfermedad de inicio infantil

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes fueron las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Se observaron RAI en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con Myozyme en dos estudios clínicos de enfermedad de Pompe de inicio infantil de 52 semanas de duración. La mayoría de estas reacciones variaron de leves a moderadas. En los estudios clínicos y en el programa de acceso ampliado, las RAI observadas en más de 1 paciente fueron: exantema, rubor, urticaria, pirexia, tos, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, vómitos, taquipnea, agitación, aumento de la presión arterial, cianosis, hipertensión, irritabilidad, palidez, prurito, arcadas, escalofríos, temblores, hipotensión, broncoespasmo, eritema, edema facial, sensación de calor, cefalea, hiperhidrosis, mayor secreción de lágrimas, livedo reticularis, náuseas, edema periorbital, agitación y sibilancias. Se observaron reacciones graves a la infusión en más de 1 paciente, entre otras pirexia, disminución de la saturación de oxígeno, taquicardia, cianosis e hipotensión.

La mayoría de las RAI, que requirieron intervención, mejoraron con la disminución de la tasa de infusión, la interrupción temporal de la misma y/o la administración de agentes antipiréticos, antihistamínicos o esteroides. Consulte la sección de advertencias: Reacciones asociadas con la infusión (RAIs), para obtener detalle sobre el manejo de RAIs graves.

#### Experiencia con enfermedad de inicio tardío

Las reacciones adversas más comunes observadas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (de 10 a 70 años) fueron reacciones a la infusión. Los pacientes fueron tratados con 20 mg/kg de Myozyme o placebo (al azar en una proporción de 2:1) una vez cada dos semanas durante 78 semanas. RAIs se produjeron en aproximadamente el 28% de los pacientes tratados con Myozyme, comparado con el 23% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas y se resolvieron espontáneamente. Las RAIs que fueron notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Myozyme incluyeron dolor de cabeza, náuseas, mareos, urticaria, erupciones cutáneas, molestias en el pecho, anafilaxia, vómito, hiperhidrosis, enrojecimiento y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas graves en 4 pacientes tratados con Myozyme fueron: angioedema, molestias en el pecho, opresión en la garganta, dolor torácico no cardíaco y taquicardia supraventricular. Reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones anafilácticas mediadas por IgE.

Reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas en al menos dos pacientes (3%) tratados con Myozyme se enumeran en la **Tabla 1**.

**Tabla 1: Resumen de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento considerados como relacionados con el tratamiento, que ocurrieron en al menos el 3% de pacientes tratados con Myozyme® por grupo de tratamiento**

Sistema de Clasificación de órganos Término preferido	Pacientes en Myozyme®	Pacientes en placebo
	Número de Pacientes <sup>1</sup> n (%)	Número de Pacientes <sup>1</sup> n (%)
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	3 (5,0)	4 (13,3)
Molestia en el pecho	4 (6,7)	1 (3,3)
Inflamación local	2 (3,3)	1 (3,3)
Pirexia	2 (3,3)	1 (3,3)
Edema periférico	2 (3,3)	0
Sensación de calor	2 (3,3)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Opresión en la garganta	2 (3,3)	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	5 (8,3)	6 (20,0)
Mareos	4 (6,7)	2 (6,7)
Parestesia	2 (3,3)	1 (3,3)
<b>Trastornos de piel y del tejido subcutáneo</b>		
Urticaria	5 (8,3)	0
Hiperhidrosis	5 (8,3)	0
Prurito	2 (3,3)	0
Erupción Papular	2 (3,3)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náusea	5 (8,3)	3 (10,0)
Vómito	3 (5,0)	0
Diarrea	2 (3,3)	1 (3,3)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Contracciones musculares	4 (6,7)	1 (3,3)
Mialgia	3 (5,0)	1 (3,3)
Espasmos musculares	2 (3,3)	1 (3,3)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		
Hipersensibilidad	2 (3,3)	0
<b>Trastornos vasculares</b>		
Rubor	3 (5,0)	0
<b>Investigaciones</b>		
Aumento de presión arterial	3 (5,0)	0

Referencia: AGLU02704: pompe\ccds\output\taerelrd.pdf

<sup>1</sup> Los porcentajes se basan en el número total de pacientes tratados en el grupo de estudio. Un paciente que experimenta más de un AE dentro de un término preferido se cuenta una vez dentro de ese término preferido.

### Experiencia post-comercialización

Reacciones significativas de hipersensibilidad/reacciones anafilácticas han sido reportadas en pacientes tratados con Myozyme. Algunos pacientes experimentaron reacciones anafilácticas



con peligro de muerte, incluyendo choque anafiláctico, algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Las reacciones, por lo general, se produjeron poco después del inicio de la infusión. Los pacientes presentaron una constelación de signos y síntomas, principalmente de naturaleza respiratoria, cardiovascular, edema y/o cutánea. Las reacciones incluyen broncoespasmo, sibilancias, paro respiratorio, dificultad respiratoria, apnea, estridor, disnea, disminución de la saturación de oxígeno, paro cardíaco, hipotensión, bradicardia, taquicardia, cianosis, vasoconstricción, enrojecimiento, dolor en el pecho, molestias en el pecho, opresión de garganta, angioedema, edema faríngeo, edema facial, edema periférico, urticaria y erupción cutánea.

Estas reacciones fueron controladas generalmente, con la interrupción temporal y/o la interrupción de la infusión y la administración de antihistamínicos, corticosteroides, líquidos intravenosos y/o oxígeno, cuando esté clínicamente indicado. En algunos casos de reacción anafiláctica y paro cardíaco, epinefrina y/o resucitación cardiopulmonar fueron también administrados. La mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento con Myozyme, algunos bajo una supervisión clínica estrecha. La detección temprana de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas pueden ayudar en el manejo eficaz de los pacientes y para prevenir posibles resultados significativos e irreversibles.

Además de las reacciones a la infusión de los ensayos clínicos y del programa de acceso expandido, las siguientes reacciones a la infusión se han comunicado de fuentes mundiales, posterior a la aprobación para comercialización, incluidos los programas clínicos en curso: conjuntivitis, edema local o periférico, dolor abdominal y artralgia. Otras reacciones adversas al medicamento incluyeron proteinuria y síndrome nefrótico en pacientes con títulos altos de anticuerpos IgG ( $\geq 102,400$ ).

Se han observado reacciones recurrentes que consisten en una enfermedad similar a la gripe o una combinación de eventos como fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, dolor o fatiga que ocurren después de la finalización de las infusiones y que generalmente duran unos días en algunos pacientes tratados con Myozyme. La mayoría de los pacientes fueron reexpuestos con éxito con Myozyme utilizando dosis más bajas y / o pretratamiento con medicamentos antiinflamatorios y / o corticosteroides y continuaron recibiendo tratamiento bajo estrecha supervisión clínica.

Se han reportado con el tratamiento de Myozyme reacciones cutáneas graves y, posiblemente, reacciones inmuno- mediadas incluyendo lesiones ulcerosas y necrotizantes de piel. En un paciente se demostró la deposición de anticuerpos anti-rhGAA mediante una biopsia de piel.

Se observó síndrome nefrótico en algunos pacientes de Pompe tratados con Myozyme y que tenían títulos altos de anticuerpos IgG ( $\geq 102.400$ ). En estos pacientes, la biopsia renal fue consistente con el depósito del complejo inmune. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda realizar análisis de orina periódicos entre pacientes con títulos altos de anticuerpos IgG.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por el complejo inmunitario que involucren piel y otros órganos durante la administración de Myozyme. Si ocurrieran reacciones mediadas por el sistema inmunitario, debiera considerarse la interrupción de la administración de Myozyme, e iniciar un tratamiento médico adecuado. Los riesgos y beneficios de la re-administración de Myozyme, a raíz de una reacción inmuno-mediada, deben ser considerados. Algunos pacientes han sido

exitosamente reexpuestos y siguieron recibiendo Myozyme bajo una supervisión clínica estrecha.

### **SOBREDOSIS**

No se han informado casos de sobredosis con Myozyme. En los estudios clínicos los pacientes recibieron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal.

### **POBLACIONES ESPECIALES**

#### **Pacientes pediátricos**

La seguridad y la eficacia de la alglucosidasa alfa se han evaluado en pacientes con edades que van desde la infancia hasta la edad adulta.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o mayores para evaluar la seguridad y eficacia de Myozyme en esta población.

### **PRESENTACIÓN**

#### **Presentaciones disponibles**

##### **Frasco de 50 mg**

Cada frasco de 50 mg contiene 52,5 mg de alglucosidasa alfa; 210mg de manitol; 0,5mg de polisorbato 80; 9,9mg de fosfato de sodio dibásico heptahidratado y 31,2mg de fosfato de sodio monobásico monohidratado. **Después de la reconstitución, cada frasco contiene 10,5 mL de solución reconstituida y un volumen total extraíble de 10 mL a 5,0 mg/mL de alglucosidasa alfa.**

#### **Naturaleza y contenido del envase**

Myozyme se presenta en forma de polvo liofilizado, estéril, no pirógeno, de color blanco a blanquecino. Se provee en frascos para un solo uso, de vidrio transparente Tipo I de 20 mL (cm<sup>3</sup>). El cierre consiste en un tapón de butilo siliconizado y un sello de aluminio con tapa plástica a presión.

#### **Precauciones de conservación**

Conservar Myozyme en un refrigerador a temperaturas de 2 a 8 °C. No usar Myozyme después de la fecha de vencimiento indicada en el frasco.

La solución reconstituida y diluida se debe administrar sin demora. Si no es posible el uso inmediato, la solución reconstituida y diluida mantiene la estabilidad por un período de hasta 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C. La solución para infusión reconstituida y diluida debe ser protegida de la luz. No se recomienda almacenar la solución reconstituida a temperatura ambiente. NO CONGELAR NI AGITAR.

#### **Condiciones especiales de manipulación**

Myozyme no contiene ningún agente conservador. Los frascos son para un solo uso. Se debe desechar todo producto que no se haya utilizado.

#### **Reconstitución, dilución y preparación**

Se debe utilizar una técnica aséptica durante la preparación. No utilizar agujas de filtro durante la preparación.

1. Determinar la cantidad de frascos a reconstituir según el peso del paciente y en base a la posología recomendada de 20 mg/kg.

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.

Tomar del refrigerador la cantidad de frascos necesaria y esperar que éstos alcancen temperatura ambiente antes de proceder a la reconstitución (aproximadamente 30 minutos).

2. Reconstituir cada frasco de Myozyme inyectando lentamente 10,3 mL de agua estéril para inyección, USP, sobre la pared interna de cada frasco. Cada frasco tiene un rendimiento de 5 mg/mL. La dosis total extraíble por frasco es de 50 mg por 10 mL. 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.

3. Inspeccionar visualmente de inmediato los frascos reconstituidos para determinar si se observan partículas de material y decoloración. No utilizar la solución si al realizar la inspección inmediata se observan partículas opacas o decoloración. En algunos casos, después de la inspección inicial, la solución reconstituida puede contener algunas partículas de Myozyme en forma de filamentos blancos finos o fibras traslúcidas. Esto también puede ocurrir después de realizar la dilución para la infusión. Se ha demostrado que estas partículas contienen alglucosidasa alfa y pueden aparecer después del paso de reconstitución inicial y aumentar con el tiempo. Los estudios han demostrado que estas partículas se eliminan mediante el filtrado en línea sin que ejerzan un efecto detectable sobre la pureza o la concentración.

4. Myozyme se debe diluir en cloruro de sodio al 0,9 % para inyección, USP, inmediatamente después de la reconstitución, hasta alcanzar una concentración final de 0,5 a 4 mg/mL.

5. Retirar lentamente la solución reconstituida de cada frasco. Evitar que se forme espuma en la jeringa.

6. Quitar el aire de la bolsa de infusión para minimizar la formación de partículas, debido a la sensibilidad de alglucosidasa alfa en la interfaz aire-líquido.

7. Añadir lentamente la solución de Myozyme reconstituida directamente en la solución de cloruro de sodio. No añadirla en el espacio de aire ya que podría quedar retenida dentro de la bolsa de infusión. Evitar la formación de espuma en la bolsa de infusión.

8. Mezclar invirtiendo suavemente o masajeando la bolsa de infusión. No agitar. La solución reconstituida y diluida de Myozyme para infusión debe ser protegida de la luz.

Con el propósito de eliminar toda partícula visible, la solución diluida de Myozyme deberá filtrarse durante su administración utilizando un filtro en línea de 0,2 µm de baja conjugación proteica.

La infusión de Myozyme no se debe aplicar en la misma línea intravenosa con otros productos.

**Administración**

Myozyme se debe administrar con una tasa de infusión inicial no superior a 1 mg/kg/hora. Una vez que se haya establecido la tolerancia del paciente a la tasa de infusión, ésta se podrá aumentar a razón de 2 mg/kg/hora cada 30 minutos hasta alcanzar una tasa máxima de 7 mg/kg/hora. Se deben controlar los signos vitales en cada paso, antes de aumentar la tasa de infusión. Es factible administrar Myozyme a la tasa máxima de 7 mg/kg/hora hasta completar la infusión. La tasa de infusión se puede disminuir y/o interrumpir temporalmente en caso de que ocurran reacciones a la infusión.

**Leyendas de Protección**

Venta bajo receta médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

**Fabricado por:**

Genzyme Corporation

Myozyme es marca registrada de Genzyme Corporation

Myozyme (Alglucosidase alfa)-CCDS-v09-LRC-25-Apr-2019

Revisión Agosto 2019