



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

3368

24 ABR 2015

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001229-15-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MYOZYME / ALGLUCOSIDASA ALFA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE, ALGLUCOSIDASA ALFA 52,5 mg, aprobada por Certificado N° 54.372.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 3368

Que a fojas 220 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MYOZYME / ALGLUCOSIDASA ALFA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE, ALGLUCOSIDASA ALFA 52,5 mg, aprobada por Certificado N° 54.372 y Disposición N° 1028/08, propiedad de la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 146 a 199, para los prospectos y de fojas 200 a 219, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1028/08 los prospectos autorizados por las fojas 146 a 163 y la información para el paciente autorizada por las fojas 200 a 206, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 3368

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.372 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001229-15-0

DISPOSICIÓN N° **3368**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3368** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.372 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MYOZYME / ALGLUCOSIDASA ALFA,
Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE, ALGLUCOSIDASA ALFA 52,5 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1028/08.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-026533-06-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4259/10 (Prospectos).	Prospectos de fs. 146 a 199, corresponde desglosar de fs. 146 a 163. Información para el paciente de fs. 200 a 219, corresponde desglosar de fs. 200 a 206.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*


Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.372 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

24 ABR 2015

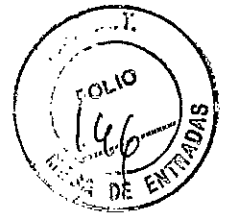
Expediente N° 1-0047-0000-001229-15-0

DISPOSICIÓN N° **3368**

Jfs


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

3368 24 ABR 2015



INSERTO PROPUESTO PARA ARGENTINA/URUGUAY/PARAGUAY

MYOZYME 50 mg
ALGLUCOSIDASA ALFA
Polvo para solución inyectable.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 50 mg contiene polvo estéril liofilizado:

Principio activo: 52,5 mg de alglucosidasa alfa*

Excipientes: polisorbato 80 0,5 mg, manitol 210 mg, fosfato de sodio monobásico monohidrato 31,2 mg y fosfato de sodio dibásico heptahidratado 9,9 mg.

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

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Infusión intravenosa (IV).

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

INDICACIONES

MYOZYME está indicado como terapia de sustitución enzimática 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos del tracto alimentario y del metabolismo – enzimas.

Código ATC: A16AB07 alglucosidasa alfa. La glucosidasa alfa es una forma recombinante de la α -glucosidasa ácida humana, y se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de mamíferos procedentes de ovario de hamster chino.

Enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica rara, progresiva y letal, con una frecuencia 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 (AGA) que degrada el glucógeno lisosomal a glucosa. Una 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.

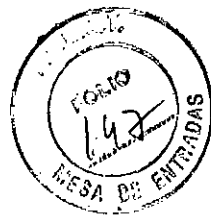
La manifestación clínica de la enfermedad de Pompe se puede describir como un espectro de síntomas que abarca desde una forma infantil que progresa rápidamente (aparición de los síntomas típicos de la enfermedad de Pompe durante el primer año de vida y con una esperanza de vida muy corta) hasta una forma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

Farm. Cynthia Nestolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

3368



cardiomiopatía rápidamente progresiva, debilidad muscular generalizada e hipotonía. El desarrollo motor generalmente se interrumpe, 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 mediana de edad en el momento de la aparición de los síntomas era de 2 meses y la mediana 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 infantil de la enfermedad de Pompe atípica y que progresa más lentamente. Se caracteriza por una cardiomiopatía menos grave y, consiguientemente, una supervivencia más prolongada.

La enfermedad de Pompe de inicio tardío se manifiesta durante la infancia, 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 AGA para impedir el desarrollo de una cardiomiopatía; 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 de 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 evolución 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 menos rápidamente, y aún hay otros que presentan una disociación en la evolución de la afectación muscular esquelética y respiratoria.

MYOZYME[®] constituye una fuente exógena de AGA. Se ha observado que la molécula de AGA es capaz de unirse, a través de grupos carbohidratos, a receptores de manosa-6-fosfato localizados en la superficie celular, 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. Se piensa que MYOZYME[®] restablecerá la actividad de la AGA lisosómica lo que dará como resultado la estabilización o el restablecimiento de la función muscular cardíaca y esquelética (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.

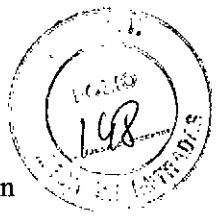
Eficacia clínica y seguridad

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

En un ensayo clínico piloto, abierto y aleatorio se evaluó la seguridad y la eficacia de MYOZYME[®] en 18 pacientes con la forma infantil de la enfermedad no ventilados, menores de 6 meses de edad en el momento del comienzo 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).

Farm. Cynthia Gestolín
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukstis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



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 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; período medio de seguimiento de 119 semanas) 14 de 16 pacientes seguían vivos y 9 de 16 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 1**).

Tabla 1: Resultados de los criterios de valoración del estudio 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 confianza del 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 disminuyeron a valores 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; período 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; período 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; período 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 longitud corporal y 12 de 15 pacientes (80,0%) estaban por encima del percentil 3 para el perímetro cefálico. 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; período medio de seguimiento de 111 semanas), 10 de 16 pacientes habían mejorado adicionalmente los percentiles de longitud corporal por edad (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 90 y 130 semanas; período medio de seguimiento de 113 semanas) y 11 de 15 pacientes habían mejorado adicionalmente los percentiles del perímetro cefálico por edad (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 90 y 130 semanas; período 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 cefálico.

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 mediana de 121 semanas).

El criterio principal de valoración del estudio piloto fue 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; período 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 similar de sujetos históricos no tratados mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox (ver **Tabla 2**).

Tabla 2: Resultados de la supervivencia utilizando el modelo de regresión de Cox.

	Comparador		Índice de	Intervalo de	
--	------------	--	-----------	--------------	--

Pacientes tratados	de referencia histórica	Criterio de valoración	de riesgo de los efectos del tratamiento	confianza del 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 entre 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 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 disminuyó 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 disminuyó 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 disminuyeron 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 obteniendo mejoras en el desarrollo motor después de la semana 52 (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 58 y 168 semanas; período 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; período 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.

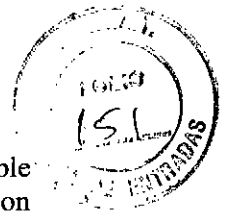
La gran mayoría de pacientes con enfermedad de Pompe infantil, tratados con MYOZYME[®], mostraron una mejoría de la función cardíaca así como una estabilización o mejorías de los parámetros de crecimiento. Sin embargo, las respuestas motoras y respiratorias al tratamiento han sido más variables. Los pacientes con enfermedad de Pompe infantil que mostraron mejorías motoras, preservaron mejor la función motora y tenían 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 cardiomiopatía, 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 pueden ser fundamentales para conseguir los mejores resultados en estos pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A

Farm. Helga Sermukšis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A



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 sedente. 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 aumentó en una mediana de 15 metros en los pacientes tratados con MYOZYME[®] y disminuyó en una mediana de 7,5 metros en los pacientes tratados con placebo, lo que indicó un efecto del tratamiento de MYOZYME[®] estadísticamente significativo en comparación con el placebo (p=0,0283). El % del valor previsto de CVF cambió una mediana de 0,0 en los pacientes tratados con MYOZYME[®] y disminuyó una mediana 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 3**.

Tabla 3: 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 ± d.e.	332,20 ± 126,69	317,93 ± 132,29
	Mediana	360,0	339,0
Semana 78/última observación	Media ± d.e.	357,85 ± 141,32	313,07 ± 144,69
	Mediana	367,5	307,0
Variación desde el inicio a la semana 78/última observación*	Media ± d.e.	26,08 ± 64,41	-4,87 ± 45,24
	Mediana	15,0	-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 ± d.e.	55,43 ± 14,44	53,00 ± 15,66
	Mediana	53,5	49,0
Semana 78/última observación	Media ± d.e.	56,67 ± 16,17	50,70 ± 14,88
	Mediana	55,5	49,0
Variación desde el inicio a la semana 78/última observación*	Media ± d.e.	1,25 ± 5,55	-2,3 ± 4,33
	Mediana	0,0	-3,0
Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0026	
*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[®]:

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A



- 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 sólo 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 aparición tardía, cuya edad oscilaba entre los 5 y los 15 años al iniciar el tratamiento. 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 de selección 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 2 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 exhorta 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.

Propiedades farmacocinéticas

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermaklis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

3368



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 o 40 mg/kg de alglucosidasa alfa en infusión de unas 4 a 6,5 horas, respectivamente.

La farmacocinética fue proporcional a la dosis y no cambió en función del tiempo. 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 de dosis.

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 de edad 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 2 semanas. No hubo ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de alglucosidasa alfa en estos pacientes jóvenes con enfermedad de Pompe 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 ABC 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 4).

Tabla 4: 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
ABC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	2.672 \pm 1.140	2.387 \pm 555	2.700 \pm 1.000
Cl_p (ml/h/kg)	8,1 \pm 1,8	8,9 \pm 2,3	8,2 \pm 2,4
V_{ss} (ml/kg)	904 \pm 1.158	919 \pm 1.154	896 \pm 1.154
Semivida efectiva (h)	2,4 \pm 0,4	2,4 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4

No hubo evidencia que los anticuerpos IgG 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 existió asociación aparente entre la inhibición de la captación de enzima y las variables co-primarias de eficacia

Datos preclínicos sobre seguridad

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A

Farm. Helga Sermukstis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

3338



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 en un estudio embriofetal en ratones y conejos, ni en un estudio sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario precoz en ratones. En un estudio de desarrollo embriofetal en conejo, donde se administró MYOZYME® (10-40 mg/kg/día), concurrentemente con difenhidramina, se observó un aumento en la incidencia de abortos espontáneos y partos prematuros relacionados al tratamiento. Estos efectos pueden atribuirse parcialmente a toxicidad materna, dado que se observó una disminución significativa en el consumo de alimento y en el aumento de peso.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad (reacción anafiláctica), potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes, cuando la reexposición no sea eficaz. (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**)

ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad/ Reacciones anafilácticas

Se han notificado reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales, incluyendo shock anafiláctico, en pacientes con enfermedad infantil o de aparición tardía durante las infusiones de MYOZYME® (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Dada la posibilidad de aparición de reacciones graves asociadas con la infusión, se debe disponer de medidas de apoyo médicas adecuadas, como un equipo de reanimación cardiopulmonar, al administrar MYOZYME®. Si se presentan reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad graves, debe considerarse la inmediata interrupción de la infusión de MYOZYME® y se iniciará un tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse los protocolos clínicos actuales para el tratamiento de urgencia de las reacciones anafilácticas.

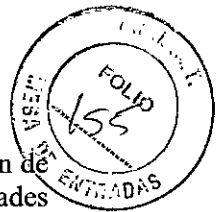
Reacciones asociadas a la infusión

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 a la infusión. Las reacciones asociadas a la infusión se definen como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante la infusión o durante las horas siguientes a la misma. Algunas reacciones fueron graves (ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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 infusión. Los pacientes con enfermedad infantil que desarrollan títulos altos de anticuerpos parecen tener mayor riesgo de desarrollar, más frecuentemente, reacciones asociadas a la infusión. Los pacientes con una enfermedad grave (por ejemplo, neumonía, septicemia) en el momento de la infusión de MYOZYME® parecen presentar un mayor riesgo de desarrollar reacciones asociadas a la infusión. Se debe considerar detenidamente el estado clínico del paciente antes de la administración de MYOZYME®. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados y deben notificarse a Genzyme todos los casos de reacciones asociadas a la infusión, reacciones de tipo diferido y posibles reacciones inmunitarias.

Los pacientes que han sufrido reacciones asociadas a la infusión (y, en particular, reacciones anafilácticas) deben tratarse con precaución al volver a administrar MYOZYME® (ver **CONTRAINDICACIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**). Los efectos leves y transitorios pueden no requerir tratamiento médico o interrupción de la infusión. La mayoría de las reacciones asociadas con la infusión se han logrado controlar mediante la reducción de la velocidad de infusión, la interrupción temporal de la misma o el pretratamiento, generalmente con antihistamínicos orales, antipiréticos y/o corticosteroides. Las reacciones

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A

Farm. Helga Sermuklis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A



asociadas a la infusión pueden producirse en cualquier momento durante la administración de MYOZYME[®], en general hasta 2 horas después, y con mayor probabilidad, con velocidades de infusión 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 de reacciones asociadas con la infusión. Por tanto, se debe vigilar estrechamente a estos pacientes durante la administración de MYOZYME[®].

PRECAUCIONES

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, la mayoría de pacientes desarrollaron anticuerpos de IgG a la α -glucosidasa ácida recombinante humana, 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. No parece que haya una correlación entre la aparición de las reacciones asociadas a la infusión y el período de formación de anticuerpos IgG. Un número limitado de los 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 poca experiencia con que se cuenta hasta la fecha, aún no se ha determinado enteramente el efecto de la formación de anticuerpos sobre la seguridad y eficacia. La probabilidad de un resultado desfavorable y de desarrollar títulos altos y mantenidos de anticuerpos parece mayor entre los pacientes negativos para CRIM (material inmunológico con reactividad cruzada; pacientes en los que no se detectó proteína AGA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot") que entre los pacientes positivos para CRIM (pacientes en los que se detectó la proteína AGA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot"). No obstante, también se pueden observar títulos altos y mantenidos de anticuerpos en algunos pacientes positivos para CRIM. Se cree que la causa de una respuesta clínica desfavorable y el desarrollo de títulos altos y mantenidos de anticuerpos, es multifactorial. El título de anticuerpos IgG deberá ser controlado regularmente.

En los pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad también se pueden analizar los niveles de anticuerpos IgE frente a α -glucosidasa alfa y de otros mediadores de la anafilaxia. Los pacientes que desarrollan anticuerpos IgE frente a MYOZYME[®] parecen tener mayor riesgo de aparición de reacciones asociadas a la infusión cuando se vuelve a administrar MYOZYME[®] (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En consecuencia, estos pacientes deben ser controlados más estrechamente durante la administración de MYOZYME[®]. Algunos pacientes IgE positivos se han reexpuesto a MYOZYME[®] exitosamente empleando una velocidad de infusión más lenta, a dosis iniciales más bajas y han continuado recibiendo MYOZYME[®] bajo estrecha supervisión médica.

Reacciones inmunomediadas

Se han notificado reacciones cutáneas severas, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con α -glucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se observó síndrome nefrótico en algunos pacientes con enfermedad de Pompe tratados con α -glucosidasa alfa y que presentaban títulos altos de anticuerpos IgG (≥ 102.400) (ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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 títulos altos de anticuerpos IgG.

Se debe monitorizar a los pacientes durante el tratamiento con α -glucosidasa alfa para los signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por el sistema inmunitario que afecten a

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermuklis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

3368



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 MYOZYME® bajo estrecha supervisión médica.

Inmunomodulación

Los pacientes con enfermedad de Pompe presentan riesgo de infecciones respiratorias debido a los efectos progresivos de la enfermedad sobre los músculos respiratorios. Se han administrado agentes inmunosupresores en contextos experimentales en un número reducido de pacientes, en un intento de reducir o prevenir la formación de anticuerpos anti-alglucosidasa alfa. Se han observado infecciones respiratorias mortales y potencialmente mortales en algunos de estos pacientes. Por lo tanto, tratar a pacientes con enfermedad de Pompe con agentes inmunosupresores puede aumentar todavía más el riesgo de padecer infecciones respiratorias graves, por lo que se recomienda vigilancia.

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos con alglucosidasa alfa. Debido a que se trata de una proteína recombinante humana, la alglucosidasa alfa es un candidato poco probable para las interacciones fármaco-fármaco mediadas por citocromo P450.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

Lactancia

No se sabe si Myozyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tomarse precaución si se administra MYOZYME® a una mujer en período de lactancia

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 **Datos preclínicos sobre seguridad**).

INCOMPATIBILIDADES

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

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Dado que se han notificado mareos como reacción asociada a la infusión, es posible que la capacidad para conducir y utilizar máquinas pudiera verse afectada el día que se realice la infusión.

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermuklis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

REACCIONES ADVERSAS

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

Durante los ensayos clínicos se trató con MYOZYME® a 39 pacientes con enfermedad de Pompe infantil durante más de tres años (168 semanas, con una mediana de 121 semanas; ver **Propiedades farmacodinámicas**). Las reacciones adversas (RA) notificadas en al menos 2 pacientes se indican en la Tabla 5, clasificadas por sistemas y órganos. Las RA fueron principalmente de intensidad leve a moderada, y casi todas se produjeron durante la infusión o durante las 2 horas siguientes a la misma (reacciones asociadas a la infusión). Entre las reacciones graves asociadas a la infusión se 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 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 **Propiedades farmacodinámicas**). En general, el número de pacientes que sufrieron 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 infusión, 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 al medicamento (RAM) notificadas en al menos 2 pacientes se listan en la **Tabla 5**. 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 cardíaco y taquicardia supraventricular. Las reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE.

Tabla 5: Reacciones adversas (notificadas en al menos 2 pacientes) y reacciones adversas notificadas en el ámbito post-comercialización, 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 RA notificada en 2 pacientes se clasifica como frecuente. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación de Órganos y Sistemas	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
		Exploraciones complementarias	muy frecuente	Disminución de la saturación de oxígeno
	frecuente	Aumento de la frecuencia cardíaca Aumento de la presión arterial Aumento de la temperatura	Aumento de la presión arterial	

3368



		corporal		
	desconocida			Saturación de oxígeno disminuida Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos cardíacos	muy frecuente	Taquicardia		
	frecuente	Cianosis		
	desconocida			Paro cardíaco Bradicardia Taquicardia Cianosis
Trastornos del sistema nervioso	frecuente	Temblores	Mareos Parestesia Cefalea ³	
	desconocida			Temblores Cefalea
Trastornos oculares	desconocida			Conjuntivitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuente	Taquipnea Tos		
	frecuente		Opresión en la garganta	
	desconocida			Paro respiratorio 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	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	Urticaria Erupción cutánea		
	frecuente	Eritema Eritema maculopapular Eritema macular Eritema papular Prurito	Urticaria Eritema papular Prurito Hiperhidrosis	
	desconocida			Edema periorbital Livedo reticularis Lagrimo

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

				aumentado Erupción Eritema Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuente		Espasmos musculares Contracciones musculares Mialgia	
	desconocida			Artralgia
Trastornos renales y urinarios	desconocida			Síndrome nefrótico Proteinuria
Trastornos vasculares	muy frecuente	Rubefacción		
	frecuente	Hipertensión Palidez	Rubefacción	
	desconocida			Hipertensión Hipotensión Vasoconstricción Palidez
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuente	Pirexia		
	frecuente	Irritabilidad Escalofríos	Pirexia Molestias en el pecho Edema periférico Edema local Fatiga ³ Sensación de calor	
	desconocida			Dolor torácico Edema facial Sensación de calor Pirexia Escalofríos Malestar torácico Irritabilidad Frialdad periférica Dolor en el sitio de administración Reacción en el sitio de infusión
Trastornos del sistema inmunológico	frecuente		Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos	frecuente	Agitación		
	desconocida			Agitación Inquietud

³ Acontecimientos notificados en 39 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia en 2 ensayos clínicos.



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

³ Acontecimientos notificados 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 post-comercialización, 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 shock anafiláctico y/o paro cardíaco durante la infusión de MYOZYME[®] que requirieron medidas de reanimación. Las reacciones generalmente se produjeron inmediatamente después del inicio de la infusión. Los pacientes presentaron un conjunto de signos y síntomas, principalmente de naturaleza respiratoria, cardiovascular, edematosa y/o cutánea (ver **ADVERTENCIAS**).

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 infusión, consideradas de moderadas a graves o recidivantes, fueron analizados para determinar la existencia de anticuerpos IgE frente a MYOZYME[®]; de los cuales algunos pacientes dieron un resultado positivo, incluyendo algunos pacientes que presentaron una reacción anafiláctica.

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

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al laboratorio a través del número de teléfono 4708-6900 o a ANMAT a través de la página web www.anmat.gov.ar.

SOBREDOSIS

No se ha descrito ningún caso de sobredosis. En los estudios clínicos se utilizaron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal.

En Argentina:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Departamento Médico de Genzyme de Argentina S.A. (011) 4798-6900 o en su defecto con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

En Uruguay:

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o Contactar al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT): Hospital de Clínicas, Avenida Italia s/n Piso 7. TEL: (02) 1722.

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermuklis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

3368



En Paraguay:

En caso de sobredosis, favor de concurrir al Centro de Toxicología Emergencias Médicas. Av. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelos. TEL: 204-800.

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

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

Posología

La pauta posológica recomendada de MYOZYME® es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado cada 2 semanas en forma de infusión intravenosa.

Las infusiones se deben administrar de manera escalonada. Se recomienda que la infusión comience a una velocidad inicial de 1 mg/kg/hora y, si no hay signos de reacción asociadas a la infusión (RAI), se aumente gradualmente en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos, hasta alcanzar un máximo de 7 mg/kg/hora.

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 a pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

Precauciones de manipulación especiales

MYOZYME® debe reconstituirse con agua para inyección, luego diluirse en una solución de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml) y administrarse mediante infusión 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 µm con baja unión a proteínas plasmáticas. Se demostró que el uso de un filtro en línea de 0,2 µm elimina las partículas visibles y no tiene como resultado una pérdida aparente de proteínas o de actividad.

Calcule el número de frascos ampolla necesarios para la reconstitución en función de la pauta posológica de cada paciente (mg/kg) y retire los frascos ampolla necesarios de la heladera para que se estabilicen a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Como MYOZYME® no contiene conservantes, cada frasco ampolla de este producto es para un solo uso.

Utilice una técnica aséptica

Reconstitución

Reconstituya cada frasco ampolla 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 frasco ampolla y no directamente en el polvo liofilizado. Incline cada frasco ampolla con cuidado y

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

3368



hágalo girar suavemente. No invierta, gire violentamente ni agite el frasco ampolla. 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 frascos ampolla reconstituidos para comprobar si la solución contiene partículas y si ha habido cambio de color. No utilice el frasco ampolla 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 frascos ampolla (ver abajo).

Dilución

Luego de la reconstitución como se indica anteriormente, la solución reconstituida en el frasco ampolla 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 frasco ampolla. La dilución posterior a la solución debe realizarse de la siguiente manera: de cada frasco ampolla extraiga lentamente la solución reconstituida, 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 cloruro sódico al 0,9%, que se reemplazará con MYOZYME® reconstituido. Inyecte poco a poco MYOZYME® reconstituido directamente en la solución de cloruro sódico al 0,9%. Remueva cuidadosamente la bolsa de infusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite la bolsa de infusión.

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

La eliminación de producto no utilizado o de los envases debe realizarse de acuerdo con las normas vigentes.

ALMACENAMIENTO

Almacenar MYOZYME® en heladera a temperaturas entre los 2°C y 8 °C.

No usar MYOZYME® después de la fecha de vencimiento indicada en el vial.

Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas, si se mantiene a una temperatura de 2 ° a 8 °C y se conserva en un lugar protegido de la luz. No congelar ni agitar.

PRESENTACIÓN

El frasco ampolla de MYOZYME® de 50 mg se presenta en forma de polvo liofilizado, estéril, no pirógeno, de color blanco a blanquecino. MYOZYME® se provee en frasco ampollas de un solo uso, de vidrio transparente Tipo I de 20 ml. El sistema de cierre consiste en un tapón de butilo siliconado y un sello de aluminio con tapa plástica.

Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.

Fabricado por:

Genzyme Ireland Ltd.

Waterford, Ireland

Industria Irlandesa

Importado y distribuido por:

En Argentina:

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

3368



Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel: 011-4708-6900
e-mail: genzymear@genzyme.com
Dir. Téc. Liliana Otero, Farmacéutica
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, certificado N° 54372.
Venta bajo receta archivada

En Uruguay:

Importado y distribuido por:

Genzyme Uruguay S.A.
Rincón 487, Esc. 605, Montevideo, Uruguay
Telefax: 9168048 y 9168049
D.T.: Q.F. Marina Monteiro
Ley 15443
Reg. M.S.P. N° 42787.

Venta bajo receta profesional

En Paraguay:

Representante exclusivo en Paraguay S.A.:
Sanofi-Aventis Paraguay S.A.
Avenida Costanera y Calle 3. Parque Industrial Barrail. Asunción - Paraguay.
Dir. Téc: Q.F. Jefferson L. Garbin - Reg. Profesional N° 4.372
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.
Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 19099-01-EF.

Venta bajo receta

Importado de: Genzyme de Argentina S.A.

MYOZYME es marca registrada de Genzyme Corporation

Ref.: SmPC v. Dic/2013

Fecha de última revisión: Diciembre/2014

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermuklis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

3368



Prospecto: información para el paciente

Myozyme 50 mg polvo para solución inyectable
Alglucosidasa alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Myozyme[®] y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Myozyme[®]
3. Cómo usar Myozyme[®]
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Myozyme[®]
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Myozyme[®] y para qué se utiliza

Myozyme[®] se utiliza para el tratamiento de adultos, niños y adolescentes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe.

Las personas con enfermedad de Pompe tienen niveles bajos de una enzima denominada alfa-glucosidasa ácida (maltasa ácida). Esta enzima ayuda al organismo a controlar los niveles de glucógeno (un tipo de hidrato de carbono). El glucógeno proporciona energía al organismo, pero en la enfermedad de Pompe los niveles de glucógeno pueden llegar a ser demasiado altos.

Myozyme contiene una enzima artificial denominada alglucosidasa alfa que puede sustituir a la enzima natural que falta en la enfermedad de Pompe (maltasa ácida).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Myozyme[®]

No use Myozyme[®]:

- si ha experimentado reacciones alérgicas (hipersensibilidad) potencialmente mortales a la alglucosidasa alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) y si una nueva administración del medicamento no fue exitosa. Los síntomas de reacciones alérgicas potencialmente mortales incluyen, entre otros, baja presión arterial, frecuencia cardíaca muy rápida, dificultad para respirar, vómitos, hinchazón facial, urticaria o erupciones.

Advertencias y precauciones

- si le están tratando con Myozyme[®] podría experimentar una reacción asociada a la infusión mientras le están administrando el medicamento o durante las horas después de la infusión. Dicha reacción consta de distintos síntomas como baja presión arterial, malestar torácico, opresión en la garganta, hinchazón facial, de los labios o la lengua (angioedema), urticaria,

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

- mareos, erupciones, prurito en la piel, náuseas, vómitos, tos y broncoespasmo (ver sección 4 para una visión general de todas las reacciones asociadas a la infusión). La reacción asociada a la infusión a veces, puede llegar a ser muy grave. Si experimenta una reacción como esta, debe **avisar a su médico inmediatamente**. Puede que necesite la administración de medicamentos previos al tratamiento para prevenir una reacción alérgica (p. ej., antihistamínicos y/o corticoesteroides) o para reducir la fiebre (antipiréticos).
- en los estudios, los médicos han utilizado medicamentos para suprimir el sistema inmunitario y reducir la producción de anticuerpos. Dado que usted tiene la enfermedad de Pompe, existe el riesgo de que adquiera una infección grave de las vías respiratorias o los pulmones. El uso de estos medicamentos para suprimir el sistema inmunitario puede aumentar todavía más este riesgo.
 - si observa lesiones ulcerosas grave en la piel, póngase en contacto con su médico. Si observa hinchazón de las extremidades inferiores o hinchazón generalizada, póngase en contacto con su médico. Éste debería considerar la suspensión del tratamiento con Myozyme[®] e iniciar un tratamiento médico adecuado. Su médico debería valorar los beneficios y riesgos de reiniciar el tratamiento con Myozyme[®].

Uso de Myozyme[®] con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No existen datos sobre la utilización de Myozyme[®] en mujeres embarazadas. No se debe administrar Myozyme[®] durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. No se sabe si Myozyme[®] se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tomarse precaución si se administra MYOZYME[®] a una mujer en periodo de lactancia. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Tenga cuidado si conduce o utiliza herramientas o máquinas justo después de la perfusión de Myozyme[®], dado que puede experimentar mareos.

3. Cómo usar Myozyme[®]

Myozyme[®] sólo debe utilizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe.

La dosis que debe recibir varía en función de su peso corporal. La dosis recomendada de Myozyme[®] es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada 2 semanas.

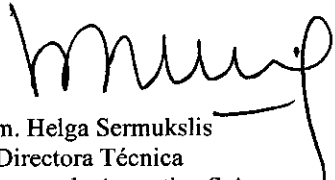
Uso en niños y adolescentes

La dosis recomendada de Myozyme[®] en niños y adolescentes es la misma que en los adultos.

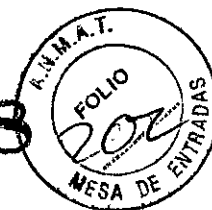
Instrucciones para un uso adecuado

Myozyme[®] se administra a través de un goteo en una vena (mediante perfusión intravenosa). Este medicamento se proporciona en forma de polvo que debe mezclarse con agua estéril antes de su administración.

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A


Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

3368



Si usa más Myozyme® del que debe

No existe experiencia con respecto a la sobredosis de Myozyme®.

Si olvidó usar Myozyme®

Si ha olvidado una infusión, póngase en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos se han observado, principalmente en el momento en el que los pacientes estaban recibiendo el medicamento o poco después ("efectos asociados a la infusión"). Algunos de estos efectos adversos relacionados con la infusión fueron graves o potencialmente mortales. En algunos pacientes se han observado reacciones potencialmente mortales, como reacciones alérgicas muy graves generalizadas y shock anafiláctico. Entre los síntomas de dichas reacciones se incluyen presión arterial baja, frecuencia cardíaca muy rápida, dificultad para respirar, vómitos, hinchazón de cara, labios o lengua, urticaria o erupciones. Algunos pacientes han experimentado efectos adversos relacionados con la perfusión en forma de síntomas pseudogripales, que duraron unos pocos días tras finalizar la perfusión.

Si experimenta una reacción de este tipo, **avise a su médico inmediatamente**. Puede que necesite la administración de medicamentos previos al tratamiento para prevenir una reacción alérgica (p. ej., antihistamínicos y/o corticoesteroides) o para reducir la fiebre (antipiréticos).

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 cada 10 personas

- Urticaria
- Erupción cutánea
- Frecuencia cardíaca aumentada
- Rubor facial
- Fiebre o temperatura corporal elevada
- Tos
- Frecuencia respiratoria aumentada
- Vómitos
- Bajo nivel de oxígeno en sangre

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 cada 10 personas

- Palidez
- Presión sanguínea alta o aumentada
- Coloración azulada de la piel
- Escalofríos
- Agitación
- Temblores
- Cefalea
- Hormigueo

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

3 3 6 8



- Dolor o reacción local en el sitio del goteo
- Mareos
- Irritabilidad
- Prurito en la piel
- Arcadas
- Hinchazón de la cara, hinchazón de garganta o hinchazón combinada grave de cara, garganta o lengua debido a una reacción alérgica grave
- Hinchazón de brazos y piernas
- Náuseas
- Malestar torácico
- Opresión en la garganta
- Diarrea
- Cansancio
- Dolor muscular
- Espasmos musculares
- Lesiones ulcerosas graves de la piel
- Enrojecimiento de la piel

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Hinchazón alrededor de los ojos
- Respiración ruidosa, incluidas sibilancias
- Dificultad para respirar (incluida la disnea)
- Extremidades frías (manos y pies)
- Presión arterial baja
- Estrechamiento de los vasos sanguíneos que causen una disminución de la circulación sanguínea
- Constricción repentina de la restricción bronquial del aire que entra y sale de los pulmones (broncoespasmo)
- Sensación de calor
- Aumento de la sudoración
- Lagrimeo
- Decoloración azulada-roja de la piel con un patrón reticular característico
- Inquietud
- Frecuencia cardíaca disminuida
- Paro cardíaco
- Dolor en el pecho (no en el corazón)
- Inflamación de la membrana que recubre el globo ocular y el párpado
- Dolor abdominal
- Dolor articular
- Parada temporal o corte repentino de la respiración
- Pérdida de proteínas en la orina
- Síndrome nefrótico: hinchazón de las extremidades inferiores, hinchazón generalizada y pérdida de proteínas en la orina

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

3368



comunicarlos directamente al laboratorio a través del número de teléfono 4708-6900 o a ANMAT a través de la página web www.anmat.gov.ar. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Myozyme®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el vial.

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.

Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas, si se mantiene a una temperatura de entre 2°C y 8°C y se conserva en un lugar protegido de la luz. No congelar ni agitar.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Myozyme®

- El principio activo es alglucosidasa alfa. 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 desde 0,5 mg hasta 4 mg/ml.
- Los demás componentes son:
 - Manitol (E421)
 - dihidrógeno fosfato sódico monohidratado (E339)
 - fosfato disódico heptahidratado (E339)
 - polisorbato 80 (E433)

Aspecto de Myozyme® y contenido del envase

Myozyme® es un polvo para solución inyectable en un vial (50 mg/vial). Cada envase contiene 1 vial.

El polvo es de color blanco o blanquecino. Después de la reconstitución, la solución es transparente, de incolora a amarillo pálido y puede contener partículas. La solución reconstituida debe diluirse posteriormente.

Fabricado por:

Genzyme Ireland Ltd.
Waterford, Ireland
Industria Irlandesa

En Argentina:

Importado y distribuido por:
Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

3368



Tel: 011-4708-6900

e-mail: genzymear@genzyme.com

Dir. Téc. Liliana Otero, Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, certificado N° 54372.

Venta bajo receta archivada

En Uruguay:

Importado y distribuido por:

Genzyme Uruguay S.A.

Rincón 487, Esc. 605, Montevideo, Uruguay

Telefax: 9168048 y 9168049

D.T.: Q.F. Marina Monteiro

Ley 15443

Reg. M.S.P. N° 42787.

Venta bajo receta profesional

En Paraguay:

Representante exclusivo en Paraguay S.A.:

Sanofi-Aventis Paraguay S.A.

Avenida Costanera y Calle 3. Parque Industrial Barrail. Asunción - Paraguay.

Dir. Téc: Q.F. Jefferson L. Garbin - Reg. Profesional N° 4.372

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.

Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 19099-01-EF.

Venta bajo receta

Importado de: Genzyme de Argentina S.A.

MYOZYME es marca registrada de Genzyme Corporation

Ref.: SmPC v. Dic/2013

Fecha de la última revisión de este prospecto: Dic/2014.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso - reconstitución, dilución y administración

Myozyme® se debe reconstituir con agua para inyección y, posteriormente, se debe diluir con una solución inyectable de cloruro sódico que contenga 9 mg/ml (0,9%) para su administración mediante perfusión intravenosa. La reconstitución y dilución deben realizarse de acuerdo con las normas de buena práctica de fabricación, especialmente en lo referente a la asepsia.

Debido a la naturaleza proteica del producto, se puede producir la formación de partículas en la solución reconstituida y en las bolsas de infusión final. Por tanto, debe utilizarse para su administración un filtro en línea de 0,2 micras de baja unión a proteínas. Se ha demostrado que el uso de un filtro en línea de 0,2 micras elimina las partículas visibles y no produce una pérdida aparente de la actividad de la proteína.

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

Farm. Cynthia Testolin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

3368



Utilice una técnica aséptica

• **Reconstitución**

Reconstituya cada vial de Myozyme de 50 mg con 10,3 ml de agua para inyección utilizando una jeringa con diámetro de aguja no superior al calibre 20. 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 y puede 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 de las que se han descrito 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 a continuación).

• **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 utilizando una jeringa con diámetro de aguja no superior al calibre 20. 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 inyectable 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 inyectable 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 de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

• **Administración**

Se recomienda iniciar la administración de la solución diluida en un plazo de tres horas. El tiempo total entre reconstitución y finalización de la perfusión no debe superar las 24 horas.

La pauta posológica recomendada de Myozyme® es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada 2 semanas mediante perfusión intravenosa.

La velocidad de 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 hasta que se alcance una velocidad máxima de 7 mg/kg/hora.

Farm. Cynthia Testorin
Apoderado
Genzyme de Argentina S.A

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A