

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Myozyme 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 50 mg de alglucosidase alfa.

Após reconstituição, a solução contém 5 mg de alglucosidase alfa\* por ml e após diluição, a concentração varia entre 0,5 mg e 4 mg/ml.

\*A enzima humana  $\alpha$ -glucosidase ácida é produzida através da tecnologia do ADN recombinante utilizando uma cultura de células de Ovário de Hamster Chinês (CHO)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó de cor branca ou branco sujo.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Myozyme está indicado para a terapêutica de substituição enzimática prolongada (TSE) em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Pompe (deficiência da  $\alpha$ -glucosidase ácida).

Myozyme está indicado em doentes adultos e pediátricos de todas as idades.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Myozyme deve ser efetuado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento e cuidados de doentes com a doença de Pompe ou outras doenças metabólicas ou neuromusculares hereditárias.

#### Posologia

A dose recomendada de alglucosidase alfa é de 20 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de duas em duas semanas.

A resposta do doente ao tratamento deve ser avaliada regularmente com base numa avaliação abrangente de todas as manifestações clínicas da doença.

#### *População pediátrica e mais velha*

Não existem considerações especiais quando Myozyme é administrado a doentes pediátricos de todas as idades ou a doentes mais velhos.

#### *Doentes com compromisso renal ou hepático*

A segurança e eficácia de Myozyme em doentes com compromisso renal ou hepático não foram avaliadas e nenhum regime posológico específico pode ser recomendado a estes doentes.

### Modo de administração

O Myozyme deve ser administrado como uma perfusão intravenosa.

As perfusões devem ser administradas gradualmente. Recomenda-se que a perfusão comece com um ritmo inicial de 1 mg/kg/h e que aumente gradualmente 2 mg/kg/h a cada 30 minutos caso não haja sinais de reações associadas à perfusão (RAP) até atingir um máximo de 7 mg/kg/h. As RAP encontram-se descritas na secção 4.8.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

A hipersensibilidade com risco de vida (reação anafilática) à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, quando a terapêutica foi reinstituída, não teve sucesso (ver secções 4.4. e 4.8).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Hipersensibilidade/Reações anafiláticas

Durante as perfusões de Myozyme, foram notificadas reações anafiláticas graves e com risco de vida, incluindo choque anafilático, quer nos doentes com o início da doença na infância quer nos que apresentavam o início tardio (ver secção 4.8). Devido à possibilidade de ocorrência de reações graves associadas à perfusão, durante a administração de Myozyme devem estar disponíveis os meios adequados de suporte médico, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar. Se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade ou anafiláticas, deve-se considerar imediatamente a interrupção da perfusão de Myozyme e o início de tratamento médico adequado. O tratamento de emergência de reações anafiláticas deve ser efetuado de acordo com a prática clínica habitual.

#### Reações associadas à perfusão

Aproximadamente metade dos doentes com o início da doença na infância que efetuaram o tratamento com Myozyme em estudos clínicos e 28% dos doentes tratados com Myozyme num ensaio clínico da doença de Pompe tardia desenvolveram reações associadas à perfusão (RAP). As RAP são definidas como qualquer acontecimento adverso relacionado que ocorra durante a perfusão ou nas horas seguintes à perfusão. Algumas reações foram graves (ver secção 4.8). Quando os doentes com o início da doença na infância foram tratados com uma dose mais elevada (40 mg/kg), verificou-se que, ao desenvolverem RAP, existia uma tendência para manifestarem mais sintomas. Os doentes com o início da doença na infância que desenvolvem elevados títulos de anticorpos IgG parecem apresentar um maior risco de desenvolvimento de RAP mais frequentes. Os doentes com uma doença crítica (por exemplo pneumonia, sépsis) aquando da perfusão de Myozyme encontram-se em maior risco de RAP. O estado clínico do doente antes da administração de Myozyme requer bastante atenção. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e todos os casos de RAP, reações retardadas e possíveis reações imunológicas devem ser notificados ao titular da autorização de introdução no mercado.

Os doentes que já tiveram RAP (e em particular reações anafiláticas) devem ser tratados com extrema precaução ao readministrar Myozyme (ver secções 4.3 e 4.8). Reações ligeiras e passageiras poderão não necessitar de tratamento médico ou interrupção da perfusão. Uma redução da taxa de perfusão, uma interrupção temporária da perfusão ou pré-tratamento, geralmente com anti-histamínicos e/ou antipiréticos, e/ou corticosteroides têm controlado eficazmente a maioria das reações. As RAP podem ocorrer a qualquer momento durante a perfusão de Myozyme ou, geralmente, até duas horas depois, e são mais prováveis quando se utilizam taxas de perfusão mais elevadas.

Os doentes com doença de Pompe avançada podem ter a função cardiorrespiratória comprometida, o que os pode predispor a um risco mais elevado de complicações graves por reações associadas à perfusão. Consequentemente, devem ser monitorizados de perto durante a administração de Myozyme.

### Imunogenicidade

Nos ensaios clínicos efetuados, a maioria dos doentes desenvolveu anticorpos IgG a alglucosidase alfa principalmente no período de 3 meses após o início do tratamento. Desta forma, a seroconversão é esperada na maioria dos doentes tratados com Myozyme. Quando os doentes cujo início da doença ocorreu na adolescência foram tratados com uma dose mais elevada (40 mg/kg), verificou-se uma tendência para manifestarem títulos mais elevados de anticorpos IgG. Não parece haver qualquer correlação entre o início das RAP e o momento da formação de anticorpos IgG. Avaliou-se um número limitado de doentes IgG positivos e o resultado foi positivo para efeitos inibidores em testes *in vitro*. Devido à raridade da condição e à experiência limitada até à data, o efeito da formação de anticorpos IgG sobre a segurança e eficácia não está completamente provado. A probabilidade de um mau resultado e do desenvolvimento de elevados e sustentados títulos de anticorpos IgG parece ser maior entre os doentes CRIM-negativos (*Cross Reactive Immunologic Material*; doentes nos quais não foi detetada a proteína GAA endógena através da análise de *Western blot*) do que entre os doentes CRIM-positivos (doentes nos quais a proteína GAA endógena foi detetada através da análise de *Western blot*). Contudo há também ocorrência de elevados e sustentados títulos de anticorpos IgG em alguns doentes CRIM-positivos. Pensa-se que a causa de um mau resultado clínico e do desenvolvimento de elevados e sustentados títulos de anticorpos IgG seja multifatorial. Os títulos de anticorpos IgG devem ser controlados regularmente.

Os doentes com reações de hipersensibilidade podem também fazer pesquisa de anticorpos IgE para a alglucosidase alfa e de outros mediadores de anafilaxia. Os doentes que desenvolvem anticorpos IgE para alglucosidase alfa parecem correr um maior risco de ocorrência de RAP quando Myozyme volta a ser administrado (ver secção 4.8). Por conseguinte, estes doentes devem ser vigiados mais atentamente durante a administração de Myozyme. Nalguns doentes com IgE positiva, a reinstituição da terapêutica com Myozyme foi realizada com sucesso utilizando uma velocidade de perfusão mais lenta e doses iniciais mais baixas, e estes doentes prosseguiram a terapêutica com Myozyme sob supervisão clínica atenta.

### Reações imunomediadas

Têm sido notificadas reações cutâneas graves, possivelmente imunomediadas, com alglucosidase alfa, incluindo lesões ulcerativas e necrosantes da pele (ver secção 4.8). A síndrome nefrótica foi observada em alguns doentes com doença de Pompe a quem foi administrada alglucosidase alfa e que apresentavam elevados títulos de anticorpos IgG (> 102.400) (ver secção 4.8). Nestes doentes, a biopsia renal identificou uma deposição dos imunocomplexos. A síndrome nefrótica melhorou após a interrupção do tratamento. Desta forma, recomenda-se uma análise de urina periódica para os doentes com elevados títulos de anticorpos IgG.

Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de reações sistémicas imunomediadas, que envolvam a pele e outros órgãos durante a administração de alglucosidase alfa. Se ocorrerem reações imunomediadas, deve ser considerada a descontinuação da administração de alglucosidase alfa e deve ser iniciado tratamento médico adequado. Os riscos e benefícios de voltar a administrar alglucosidase alfa, depois de uma reação imunomediada, devem ser tidos em conta. Alguns doentes foram reestimulados com sucesso e continuaram a receber alglucosidase alfa sob supervisão clínica atenta.

### Imunomodulação

Devido aos efeitos progressivos da doença nos músculos respiratórios, os doentes de Pompe estão sujeitos a infeções respiratórias. Numa tentativa de reduzir ou prevenir o desenvolvimento de anticorpos alglucosidase alfa, foram administrados agentes imunossuppressores, em condições experimentais, a um número reduzido de doentes. Foram observadas infeções respiratórias fatais e potencialmente fatais em alguns desses doentes. Tratar doentes de Pompe com agentes imunossuppressores poderá aumentar mais o risco do desenvolvimento de infeções respiratórias graves e é recomendada a vigilância.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados quaisquer estudos. Como é um recombinante proteico humano é pouco provável que a alglucosidase alfa seja um candidato a interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de alglucosidase alfa em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade na função reprodutora (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Myozyme não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

##### Amamentação

A alglucosidase alfa pode ser excretada no leite materno. Como não existem dados disponíveis sobre os efeitos em recém-nascidos expostos à alglucosidase alfa através do leite materno, recomenda-se parar a amamentação quando se utiliza Myozyme.

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos da alglucosidase alfa na fertilidade. Os dados pré-clínicos não revelaram quaisquer resultados adversos significativos (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Dado que as tonturas foram notificadas como uma reação associada à perfusão, isto pode afetar a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas no dia da perfusão.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

##### *Início da doença de Pompe na infância*

Nos ensaios clínicos, 39 doentes com o início da doença na infância foram tratados com Myozyme durante mais de três anos (168 semanas com uma mediana de 121 semanas; ver secção 5.1). As reações adversas notificadas em pelo menos 2 doentes encontram-se listadas no Quadro 1 por Classes de Sistemas de Órgãos. As reações adversas, na sua maioria, tiveram uma intensidade ligeira a moderada e quase todas ocorreram durante a perfusão ou durante as 2 horas a seguir à perfusão (reações associadas à perfusão, RAP). Foram notificadas reações graves associadas à perfusão, incluindo urticária, fevres, taquicardia, diminuição da saturação de oxigénio, broncospasmo, taquipneia, edema periorbital e hipertensão.

##### *Doença de Pompe tardia*

Num estudo controlado com placebo com uma duração de 78 semanas, 90 doentes com doença de Pompe de início tardio, entre os 10 e 70 anos de idade, foram tratados com Myozyme ou placebo aleatorizados numa relação de 2:1 (ver secção 5.1). Em geral, o número de doentes com reações adversas e reações adversas graves foi comparável entre os dois grupos. As reações adversas mais frequentes foram RAP. O grupo de Myozyme apresentou um número ligeiramente maior de doentes com RAP do que o grupo de placebo (28% versus 23%). A maioria destas reações não foi grave, a sua intensidade variou entre ligeira e moderada e resolveram-se espontaneamente. As reações adversas notificadas em pelo menos 2 doentes encontram-se enumeradas no Quadro 1. As reações adversas graves notificadas em 4 doentes tratados com Myozyme foram: angioedema, desconforto no peito, aperto na garganta, dor no peito não cardíaca e taquicardia supraventricular. As reações em 2 destes doentes foram reações de hipersensibilidade mediadas por IgE.

## Quadro de reações adversas

Quadro 1: Reações adversas (notificadas em pelo menos 2 doentes) e reações adversas notificadas após a comercialização, em programas de acesso expandido e em ensaios clínicos não controlados, por Classes de Sistemas de Órgãos, apresentadas por categorias de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). Devido à reduzida população de doentes, uma reação adversa comunicada em 2 doentes é classificada como frequente. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas (nível de termo preferido)		Reações adversas adicionais <sup>4</sup>
		Doença de Pompe com início na infância <sup>1</sup>	Doença de Pompe de início tardio <sup>2</sup>	Doença de Pompe com início na infância e tardio
Doenças do sistema imunitário	frequentes		Hipersensibilidade	
Perturbações do foro psiquiátrico	frequentes	Agitação		
	desconhecidas			Agitação Irrequietude
Doenças do sistema nervoso	frequentes	Tremor	Tonturas Parestesias Cefaleia <sup>3</sup>	
	desconhecidas			Tremor Cefaleia
Afeções oculares	desconhecidas			Conjuntivite
Cardiopatias	muito frequentes	Taquicardia		
	frequentes	Cianose		
	desconhecidas			Paragem cardíaca Bradicardia Taquicardia Cianose
Vasculopatias	muito frequentes	Afrontamento		
	frequentes	Hipertensão Palidez	Afrontamento	
	desconhecidas			Hipertensão Hipotensão Vasoconstricção Palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	muito frequentes	Taquipneia Tosse		
	frequentes		Aperto na garganta	
	desconhecidas			Paragem respiratória Apneia Dificuldade respiratória Broncospasmo Sibilos Edema faríngeo Dispneia Taquipneia Aperto na garganta Estridor Tosse
Doenças gastrointestinais	muito frequentes	Vômito		
	frequentes	Esforços para vomitar Náuseas	Diarreia Vômito Náuseas <sup>3</sup>	

	desconhecidas			Dor abdominal Vontade de vomitar
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	muito frequentes	Urticária Erupção cutânea		
	frequentes	Eritema Erupção máculopapulosa Erupção maculosa Erupção papulosa Prurido	Urticária Erupção papular Prurido Hiperidrose	
	desconhecidas			Edema periorbitário <i>Livedo reticularis</i> Aumento do Lacrimejo Erupção cutânea Eritema Hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	frequentes		Espasmos musculares Fasciculação e fibrilhação muscular Mialgia	
	desconhecidas			Artralgia
Doenças renais e urinárias	desconhecidas			Síndrome nefrótica Proteinúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	muito frequentes	Pirexia		
	frequentes	Irritabilidade Arrepios	Pirexia Mal-estar torácico Edema periférico Tumefação local Fadiga <sup>3</sup> Sensação de calor	
	desconhecidas			Dor torácica Edema facial Sensação de calor Pirexia Arrepios Mal-estar torácico Irritabilidade Extremidades frias Dor no local de perfusão Reação no local da perfusão Inchaço no local da perfusão Endurecimento no local da perfusão Extravasamento

				no local da perfusão
Exames complementares de diagnóstico	muito frequentes	Saturação de oxigénio diminuída		
	frequentes	Frequência cardíaca aumentada Tensão arterial aumentada Temperatura corporal aumentada	Tensão arterial aumentada	
	desconhecidas			Diminuição da Saturação de oxigénio Frequência cardíaca aumentada

<sup>1</sup> Reações notificadas em 39 doentes com início da doença na infância em 2 ensaios clínicos.

<sup>2</sup> Reações notificadas em 60 doentes com início tardio da doença em ensaios clínicos controlados por placebo.

<sup>3</sup> Reações notificadas com mais frequência no grupo de placebo do que no grupo de Myozyme em doentes com início tardio da doença.

<sup>4</sup> Reações adversas adicionais notificadas após a comercialização, em programas de acesso expandido e em ensaios clínicos não controlados.

#### Descrição de reações adversas seleccionadas

Um pequeno número de doentes (<1%) nos ensaios clínicos e no contexto pós-comercialização desenvolveram choque anafilático e/ou paragem cardíaca durante a perfusão de Myozyme, que necessitaram de medidas de suporte de vida. Em geral, as reações ocorreram pouco depois do início da perfusão. Os doentes apresentaram uma miríade de sinais e sintomas, sobretudo de natureza respiratória, cardiovascular, edematosa e/ou cutânea (ver secção 4.4).

Em alguns doentes tratados com alglucosidase alfa foram observadas, reações recorrentes semelhantes a gripe ou uma combinação de eventos como febre, arrepios, mialgia, artralgia, dor ou fadiga que ocorreram no período pós-perfusão e que duraram normalmente alguns dias. A maioria dos doentes foi novamente exposto, com sucesso, a alglucosidase alfa utilizando doses menores e/ou pré-tratamento com medicamentos anti-inflamatórios e/ou corticosteroides e continuaram a receber tratamento sob apertada supervisão clínica.

Os doentes com RAP moderadas a graves ou recorrentes foram avaliados quanto a anticorpos IgE específicos de alglucosidase alfa; alguns deles foram positivos, incluindo alguns que apresentaram uma reação anafilática.

Síndrome nefrótica e reações cutâneas graves têm sido notificadas, possivelmente imunomediadas, com alglucosidase alfa, incluindo lesões ulcerativas e necrosantes da pele (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V\*.

## 4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer experiência de sobredosagem com alglucosidase alfa. Nos ensaios clínicos foram utilizadas doses até 40 mg/kg de peso corporal.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos do trato gastrointestinal e do metabolismo, enzimas. Código ATC: A16AB07.

#### Doença de Pompe

A doença de Pompe é uma miopatia metabólica rara, progressiva e fatal com uma incidência global estimada em 1 em cada 40,000 nascimentos. Outras denominações para a doença de Pompe incluem doença de armazenamento de glicogénio tipo II (GSD-II), deficiência de maltase (AMD) e glicogenose tipo II. A doença de Pompe pertence às doenças de sobrecarga do lisossoma pois deriva da deficiência de uma enzima hidrolase natural, a ácido  $\alpha$ -glucosidase (GAA) que produz a degradação do glicogénio lisossômico em glucose. Uma deficiência desta enzima leva a uma acumulação de glicogénio em vários tecidos, especialmente no coração, no músculo respiratório e esquelético, resultando no desenvolvimento de uma cardiomiopatia hipertrófica e um progressivo enfraquecimento muscular, incluindo alterações na função respiratória.

A apresentação clínica da doença de Pompe pode ser descrita como uma doença que varia desde uma forma infantil com desencadeamento rápido (os sintomas da doença de Pompe iniciam-se tipicamente no primeiro ano de vida e existe uma esperança de vida muito curta) a uma forma tardia com progressão mais lenta.

A doença de Pompe com início na infância é caracterizada por uma acumulação massiva de glicogénio no coração e no músculo-esquelético resultando sempre no desenvolvimento de cardiomiopatia de progressão rápida, enfraquecimento muscular generalizado e hipotonia. O desenvolvimento motor muitas vezes para completamente ou caso determinados marcos do desenvolvimento motor já tenham sido alcançados serão posteriormente perdidos. A morte ocorre devido a insuficiência cardíaca e/ou respiratória antes do ano de idade.

Num estudo retrospectivo da história natural em doentes com início da doença de Pompe na infância (n=168), a idade média para o início de sintomas foi de 2,0 meses e a idade média de morte foi aos 9,0 meses. Os índices de sobrevivência Kaplan-Meier aos 12, 14 e 36 meses foram de 26%, 9% e 7% respetivamente.

Está descrita uma forma atípica da doença de Pompe com início na infância, com progressão mais lenta que é caracterizada por uma cardiomiopatia menos grave e conseqüentemente por uma sobrevivência mais prolongada.

A doença de Pompe tardia manifesta-se durante a infância, adolescência ou até mesmo na idade adulta e progride muito mais lentamente do que quando tem início na infância. Habitualmente caracteriza-se pela presença de uma atividade residual da GAA que é suficiente para impedir o desenvolvimento de cardiomiopatia. Contudo, já foi verificado algum envolvimento cardíaco em aproximadamente 4% dos doentes com doença de Pompe tardia.

Os doentes com doença de Pompe tardia apresentam uma miopatia progressiva, predominantemente dos músculos proximais nas cinturas escapular e pélvica e graus variáveis de envolvimento respiratório o que acaba por levar a uma incapacidade profunda e/ou à necessidade de recorrer a ventilação assistida. A evolução da progressão da doença é bastante variável e imprevisível; alguns

doentes apresentam uma rápida deterioração na função dos músculos esqueléticos e respiratórios resultando na perda de mobilidade e insuficiência respiratória enquanto noutros se verifica uma progressão menos rápida e ainda um outro grupo que apresenta uma dissociação na progressão do envolvimento dos músculos esqueléticos e respiratórios.

### Mecanismo de ação

Admite-se que Myozyme reponha a atividade da GAA lisossômica resultando na estabilização ou recuperação da função do músculo cardíaco e esquelético (incluindo o músculo respiratório). Devido ao efeito da barreira hemato-encefálica e ao tamanho da enzima, é pouco provável que haja retenção da alglucosidase alfa no sistema nervoso central.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Início da doença de Pompe na infância; ensaio clínico em doentes com idade igual ou inferior a 6 meses*

A segurança e eficácia de Myozyme foram avaliadas num ensaio clínico piloto, aleatório, aberto controlado com histórico de 18 doentes infantis, não ventilados, com 6 meses de idade ou menos aquando o início do tratamento. O grupo histórico não tratado foi equiparado à população estudada e derivou de um estudo retrospectivo da história natural (n=42) efetuado em doentes com o início da doença de Pompe na infância. Os doentes foram aleatorizados para dois grupos de tratamento que recebiam 20 mg/kg ou 40 mg/kg uma vez a cada duas semanas durante um período de 52 semanas. Após um mínimo de 52 semanas, 16 destes 18 doentes foram incluídos num estudo de prolongamento para receber tratamento continuado com a mesma dose durante um período total de até três anos (150 semanas).

O primeiro objetivo foi a proporção de doentes que estavam vivos e livres de ventilação assistida invasiva. Contudo, a sobrevivência livre de ventilação invasiva não foi registada no grupo histórico não tratado, pelo que não é possível uma comparação deste parâmetro. Após 52 semanas de tratamento, os 18 doentes tratados com Myozyme encontravam-se com vida e 15 dos 18 doentes apresentavam sobrevivência livre de ventilação invasiva, enquanto dos 42 doentes no grupo histórico não tratado, 1 encontrava-se com vida aos 18 meses de idade. Dois doentes morreram e não entraram no estudo de prolongamento. Após 104 semanas de tratamento, os 16 doentes que entraram no estudo de prolongamento estavam vivos, e 10 destes 16 doentes estavam livres de ventilação assistida invasiva. No final do estudo (com durações individuais de tratamento entre as 60 e 150 semanas; período de seguimento médio de 119 semanas), 14 de 16 doentes estavam vivos e 9 de 16 doentes estavam vivos e livres de ventilação assistida invasiva. Morreu mais um doente após o final do estudo e outro depois da saída do estudo.

A comparação entre curvas de sobrevivência desde o diagnóstico versus o grupo histórico não tratado foi feita através de uma análise Cox de regressão de riscos proporcionais. Os doentes tratados com Myozyme apresentavam um prolongamento da sobrevivência em comparação com a sobrevivência verificada num grupo histórico não tratado (ver Quadro 2).

Quadro 2: Resultados dos objetivos de sobrevivência do estudo utilizando o modelo de regressão Cox

Doentes Tratados	Comparador Histórico de Referência	Objetivo	Taxa de Risco do Efeito do Tratamento	Intervalo de Confiança de 95%	Valor p
N=18	N=42	Sobrevivência	0,05	(0,015- 0,147)	<0,0001

Nota: Os resultados são de uma análise de regressão de riscos proporcionais Cox que inclui o tratamento como um covariável de tempo, e também inclui a idade de diagnóstico e a idade aquando do início dos sintomas.  
Os doentes tinham 6 meses de idade ou menos no início do tratamento.  
Os doentes no grupo histórico não tratado nasceram em 1993 ou posteriormente.

Os índices ecocardiográficos de cardiomiopatia registaram melhoria no decréscimo da massa do ventrículo esquerdo (LVM). Ao fim de 52 semanas de tratamento, a LVM diminuiu em relação à linha base em todos os 14 doentes com dados disponíveis e estava dentro de limites normais em 3 de 14 doentes. Ao fim do primeiro ano (64 até 130 semanas) de tratamento, a LVM diminuiu ainda mais em 8 doentes. Às 104 semanas de tratamento, estavam disponíveis avaliações da LVM para 8 doentes, das quais 5 tinham descido para dentro de limites normais.

Conforme medido pelos parâmetros de desempenho motor equivalentes à idade do *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS), sete dos 18 doentes apresentaram ganhos ao nível do desenvolvimento motor durante o estudo e estavam a andar de forma independente aquando da última avaliação do estudo (com durações individuais de tratamento entre as 52 e 130 semanas; período de seguimento médio de 94 semanas). Mais 4 doentes apresentaram ganhos ao nível do desenvolvimento motor durante o estudo e estavam a sentar-se de forma independente no momento da última avaliação do estudo (com durações individuais de tratamento entre as 78 e 130 semanas; período de seguimento médio de 110 semanas), embora não fizessem uma utilização funcional dos membros inferiores. Os restantes 7 doentes não apresentaram ganhos clinicamente significativos a nível motor ou foram incapazes de manter os ganhos motores alcançados e apresentavam um movimento motor muito limitado aquando da última avaliação do estudo (com durações individuais de tratamento entre as 52 e 142 semanas; período de seguimento médio de 103 semanas).

Ao fim de 52 semanas de tratamento, 14 de 18 doentes (77,8%) tinham mantido ou melhorado os percentis de peso para a idade (acima do 3º percentil), 14 de 15 doentes (93,3%) estavam acima do 3º percentil para a estatura e 12 de 15 doentes (80,0%) estavam acima do 3º percentil para o perímetro cefálico. No segundo ano de tratamento, 15 de 17 doentes tinham melhorado ainda mais os percentis do peso para a idade (com durações individuais de tratamentos entre as 78 e 142 semanas; período de seguimento médio de 111 semanas), 10 de 16 doentes tinham melhorado ainda mais os percentis da estatura para a idade (com durações individuais de tratamento entre as 90 e 130 semanas; período de seguimento médio de 113 semanas) e 11 de 15 doentes tinham melhorado ainda mais os percentis do perímetro cefálico para a idade (com durações individuais de tratamento entre as 90 e 130 semanas; período de seguimento médio de 110 semanas). Às 104 semanas de tratamento, todos os 13 doentes com dados disponíveis tinham mantido ou melhorado os percentis do peso para a idade (acima do 3º percentil), todos os 12 doentes com dados disponíveis estavam acima do 3º percentil para a estatura e todos os 12 doentes com dados disponíveis estavam acima do 3º percentil para o perímetro cefálico.

As análises de eficácia não revelaram quaisquer diferenças significativas entre 2 grupos de dose em relação à sobrevivência, sobrevivência livre de ventilação invasiva ou qualquer sobrevivência livre de ventilador, redução na LVM, ganho nos parâmetros de crescimento e aquisição dos objetivos motores. Com base nestes resultados é recomendada uma dose 20 mg/kg qow (uma vez a cada duas semanas).

#### *Início da doença de Pompe na infância; ensaio clínico em doentes com idade dos 6 meses aos 3,5 anos*

Um segundo ensaio aberto também avaliou a segurança e eficácia de Myozyme em 21 doentes com forma atípica de início da doença de Pompe na infância cujas idades, no início do tratamento, variavam entre os 6 meses e os 3 anos e meio. Os doentes receberam 20 mg/kg de Myozyme uma vez a cada duas semanas durante 52 semanas, à exceção de 8 doentes que receberam 40 mg/kg após pelo menos 26 semanas de tratamento. Após 52 semanas, todos os doentes continuaram o tratamento por um período total de mais de 3 anos (168 semanas com uma mediana de 121 semanas).

O primeiro objetivo do ensaio principal foi a proporção de doentes que estavam vivos. Após 52 semanas de tratamento, 16 de 21 doentes (76,2%) tratados com Myozyme estavam com vida. Após 104 semanas de tratamento, 14 de 21 doentes (66,7%) estavam com vida e 1 doente estava com vida mas tinha saído do estudo. Estas proporções mantiveram-se até ao final do estudo (com durações individuais de tratamento entre 1 e 168 semanas; período de seguimento médio de 109 semanas). No grupo histórico não tratado 5 de 47 doentes (10,6%) para os quais existiam dados, estavam com vida aos 30 meses de idade (2,5 anos).

A sobrevivência em doentes tratados foi comparada com um grupo histórico semelhante de doentes não tratados utilizando uma análise de Cox de regressão de riscos proporcionais (ver Quadro 3).

Quadro 3: Resultados dos objetivos de sobrevivência utilizando o modelo de regressão de Cox

Doentes Tratados	Comparador Histórico de Referência	Objetivo	Taxa de Risco do Efeito do Tratamento	Intervalo de Confiança de 95%	Valor p
N=21	N=48	Sobrevivência	0,301	(0,112- 0,804)	0,0166
<p>Nota: Os resultados são de uma análise de Cox de regressão de riscos proporcionais que inclui o tratamento como um covariável de tempo, e também inclui a idade de diagnóstico e a idade de início dos sintomas. Os doentes tinham idades compreendidas entre os 6 meses e os 3,5 anos no início do tratamento. Os doentes no grupo histórico não tratado nasceram em 1995 ou posteriormente.</p>					

Adicionalmente foram disponibilizados dados relativos à eficácia, que mostraram que dos 16 doentes livres de ventilação assistida invasiva no início, 7 encontravam-se na mesma situação após 104 semanas de tratamento. Dos 9 doentes restantes, 5 morreram e os outros 4 tornaram-se dependentes de ventilação invasiva. Os 5 doentes com ventilação invasiva no início continuaram a precisar de ventilação ao longo do estudo (4 doentes sobreviveram para além da semana 104 e um doente morreu).

Ao fim de 52 semanas de tratamento, a LVM diminuiu em relação à linha base em todos os 12 doentes com dados disponíveis e estava dentro de limites normais em 6 de 12 doentes. Ao fim do primeiro ano (58 até 168 semanas) de tratamento, a LVM diminuiu ainda mais em 9 de 12 doentes com dados disponíveis. Às 104 semanas de tratamento, estavam disponíveis avaliações da LVM para 10 doentes, das quais 9 tinham descido para dentro de limites normais.

Ao fim de 52 semanas de tratamento, 3 de 8 doentes com dados disponíveis apresentaram ganhos na função motora em relação à linha base, conforme medido por parâmetros brutos e parâmetros equivalentes à idade a partir da linha base no AIMS. Seis dos 11 doentes com dados disponíveis continuaram a apresentar ganhos ao nível do desenvolvimento motor para além da Semana 52 (com durações individuais de tratamento entre as 58 e 168 semanas; período de seguimento médio de 121 semanas), incluindo 3 doentes em ambulatório e 3 doentes apenas com capacidades funcionais para se sentarem aquando da última consulta do estudo. Os restantes 5 doentes não apresentaram qualquer alteração significativa ao nível do desenvolvimento motor para além da Semana 52 (com durações individuais de tratamento entre as 104 e 168 semanas; período de seguimento médio de 140 semanas), incluindo 4 doentes sem capacidades motoras significativas em qualquer das posições avaliadas e 1 doente apenas com capacidade funcional para se sentar aquando da última consulta do estudo.

A grande maioria dos doentes, com início da doença de Pompe na infância, tratados com Myozyme demonstrou melhoria a nível respiratório e cardíaco bem como estabilização ou aumento nos parâmetros de crescimento.

Contudo, as reações motoras e respiratórias ao tratamento têm registado mais variações.

Os doentes com início da doença de Pompe na infância que apresentaram melhorias a nível motor tiveram maior preservação da função motora e um conteúdo de glicogénio inferior no músculo quadríceps na linha base. É de salientar que uma proporção mais elevada de doentes com melhores resultados motores demonstram estabilidade ou aumento nos parâmetros de crescimento (peso), enquanto a maioria dos doentes, não obstante os seus resultados motores ou características na linha de base demonstrou uma reversão da cardiomiopatia enquanto avaliada pelas alterações na LVM através do valor de z.

A totalidade dos dados sugere que o diagnóstico precoce e o tratamento numa fase inicial da doença podem ser decisivos para alcançar melhores resultados nos casos com início de doença na infância.

### *Doença de Pompe tardia; ensaio clínico central*

A segurança e a eficácia de Myozyme foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em 90 doentes com doença de Pompe de início tardio com idades compreendidas entre os 10 e os 70 anos no início do tratamento, e que nunca haviam feito terapêutica enzimática de substituição. Os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1 e receberam 20 mg/kg Myozyme (n=60) ou placebo (n=30) uma vez a cada duas semanas durante 78 semanas (18 meses). As avaliações coprimárias dos resultados de eficácia foram a distância percorrida (metros) em 6 minutos (teste de caminhada de 6 minutos, 6MWT) e % de CVF (capacidade vital forçada) prevista na posição sentada. Ao fim de 78 semanas, os doentes tratados com Myozyme apresentaram melhoria na distância caminhada conforme medido pelo teste 6MWT e estabilização da função pulmonar conforme medido pela % de CVF prevista comparativamente com doentes tratados com placebo. A distância caminhada em 6 minutos aumentou numa mediana de 15,0 metros para doentes tratados com Myozyme e diminuiu numa mediana de 7,5 metros para doentes tratados com placebo, indicando um efeito estatisticamente significativo do tratamento com Myozyme quando comparado com o placebo (p=0,0283). A % de CVF prevista registou uma alteração numa mediana de 0,0 para doentes tratados com Myozyme e diminuiu numa mediana de 3% para doentes tratados com placebo, indicando um efeito estatisticamente significativo do tratamento (p=0,0026). Os resultados são apresentados no Quadro 4.

Quadro 4: Alteração relativamente à linha de base: resultados de eficácia no estudo controlado com placebo

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
Distância do teste de caminhada de 6 minutos (metros)			
Linha de base pré-tratamento	Média ± d.p. Mediana	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Semana 78/Última observação	Média ± d.p. Mediana	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Alteração relativamente à linha de base para a semana 78/Última observação*	Média ± d.p. Mediana	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Teste Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0283	
Capacidade vital forçada (Porcentagem do normal previsto)			
Linha de base pré-tratamento	Média ± d.p. Mediana	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Semana 78/Última observação	Média ± d.p. Mediana	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Alteração relativamente à linha de base para a semana 78/Última observação*	Média ± d.p. Mediana	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Teste Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0026	
*Um doente, sobre o qual não existiam informações posteriores à linha de base, foi excluído das análises.			

### *Doença de Pompe tardia; outros ensaios clínicos e análises*

Foram realizados três ensaios clínicos independentes, da iniciativa do investigador, abertos, com um único braço, com Myozyme:

- Um ensaio clínico em Itália incluiu 74 doentes com doença de Pompe de início tardio, com um seguimento de até 48 meses.
- Um ensaio clínico na Alemanha incluiu 38 doentes com doença de Pompe de início tardio, com um seguimento de 36 meses.
- Um ensaio clínico na Holanda incluiu 69 doentes com doença de Pompe de início tardio, com um período médio de seguimento de 23 meses.

Estes 3 ensaios clínicos com Myozyme (com um seguimento mínimo de 3 anos em dois estudos e uma média de 23 meses no outro) sugeriram a estabilização ou melhoria da função motora e estabilização da função pulmonar.

O ensaio clínico, acima descrito, em 69 doentes com doença de Pompe de início tardio na Holanda, demonstrou melhoria da força muscular. No entanto, a função muscular apenas teve melhorias em doentes não dependentes de cadeira de rodas e doentes com fraqueza muscular menos pronunciada.

Em dois ensaios clínicos abertos adicionais, com Myozyme, com um seguimento de 24 meses, dez doentes com doença de Pompe de início tardio (deficiência motora moderada a grave e ventilação assistida) apresentaram uma resposta variável em medições da função motora e respiratória, sobretudo sob a forma de uma ligeira melhoria (AGLU03105, AGLU04107).

Um ensaio clínico aberto avaliou a segurança e eficácia de Myozyme em 5 doentes com início tardio da doença de Pompe cujas idades variavam entre os 5 e os 15 anos quando o tratamento foi instituído (AGLU02804). Os doentes foram tratados com 20 mg/kg de Myozyme uma vez de duas em duas semanas durante 26 semanas. Todos os doentes estavam em regime ambulatorio e todos com exceção de um não necessitaram de qualquer forma de ventilação (1 doente necessitou de ventilação não-invasiva noturna). Dos 3 doentes com envolvimento pulmonar significativo na linha base (a percentagem previu uma capacidade vital forçada na posição sentada variando de 58 a 67%), dois demonstraram melhorias clínicas significativas na FVC (+11,5% e +16,0%) na posição sentada até à semana 26. A avaliação de função motora apresentou resultados díspares.

Dez doentes com doença de Pompe tardia avançada (10/10 dependentes de cadeira de rodas e 9/10 dependentes de ventilador) com idades compreendidas entre os 9 e os 54 anos foram tratados em programas de acesso alargado à alglucosidase alfa 20-40 mg/kg uma vez de duas em duas semanas durante vários períodos de tempo entre os 6 meses e 2,5 anos. Os benefícios pulmonares observados nos doentes incluíam uma melhoria clínica significativa de 35% na FVC num dos doentes, e reduções significativas no número de horas necessárias de suporte de ventilador em dois doentes. Os benefícios do tratamento na função motora incluindo a recuperação de aptidões motoras perdidas foram observados em alguns doentes. Apenas um doente se libertou da cadeira de rodas. Neste grupo de doentes notou-se também uma resposta variável quanto à função motora.

### Registo de Pompe

Os médicos ou profissionais de saúde são encorajados a registarem os doentes diagnosticados com a doença de Pompe no “Pompe Registry” em [www.PompeRegistry.com](http://www.PompeRegistry.com). Os dados do doente são reunidos de forma anónima neste Registo. Os objetivos do “Pompe Registry” consistem numa melhor compreensão da doença de Pompe e na monitorização dos doentes e da sua resposta à terapêutica de substituição enzimática ao longo do tempo, tendo fundamentalmente como objetivo melhorar os resultados clínicos dos doentes.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### *Início da doença de Pompe na infância*

Num ensaio piloto que incluiu 18 doentes, a farmacocinética de alglucosidase alfa foi avaliada em 15 doentes com início de doença de Pompe na infância (todos com idades inferior a 6 meses aquando do início do tratamento) aos quais foram administradas doses de 20 mg/kg ou 40 mg/kg de alglucosidase alfa como uma perfusão de aproximadamente 4 a 6,5 horas, respetivamente.

### Distribuição e eliminação

Após a primeira e a sexta perfusão de Myozyme, as concentrações plasmáticas máximas médias ( $C_{max}$ ) variaram entre 178,2 e 263,7  $\mu\text{g/ml}$  para os grupos de dose de 20 mg/kg e 40 mg/kg, respetivamente. A média da área sob a curva concentração plasmática -tempo ( $AUC_{\infty}$ ) variou entre 977,5 e 1872,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  para 20 mg/kg e 40 mg/kg grupos de dose. A média de depuração plasmática (CL) foi 21,4 ml/h/kg e a média do volume de distribuição no estado de equilíbrio ( $V_{ss}$ ) foi de 66,2 ml/kg para ambos os grupos de dose com uma ligeira variabilidade interindividual de 15% e 11%, respetivamente.

A média do tempo de semivida plasmático ( $t_{1/2}$ ) foi 2,75 horas para os dois grupos de dose.

#### Linearidade/não linearidade

A farmacocinética era proporcional à dose e não se alterou com o tempo.

A farmacocinética de alglucosidase alfa também foi avaliada separadamente num ensaio em 21 doentes com início de doença de Pompe na infância (todos com idades entre os 6 meses e 3 anos e meio aquando do início do tratamento) aos quais foram administradas doses de 20 mg/kg de alglucosidase alfa. Em 12 doentes com dados disponíveis, os valores da  $AUC_{\infty}$  e da  $C_{max}$  eram aproximadamente equivalentes aos valores observados no grupo de dose 20 mg/kg do ensaio piloto. O  $t_{1/2}$  de 2-3 horas aproximadamente também foi semelhante neste grupo de doentes.

#### *Doença de Pompe tardia*

A farmacocinética de alglucosidase alfa foi avaliada num ensaio com 5 doentes com início de doença de Pompe tardia, com idades compreendidas entre os 6-15 anos aos quais foram administrados 20 mg/kg de alglucosidase alfa uma vez de duas em duas semanas. Não foi observada qualquer diferença no perfil farmacocinético de alglucosidase alfa nestes doentes juvenis com início tardio da doença comparativamente com os de início na infância.

A farmacocinética da alglucosidase alfa foi estudada numa análise de população de 32 doentes com doença de Pompe de início tardio a partir de um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com idades compreendidas entre os 21 e 70 anos, que tomaram Myozyme 20 mg/kg uma vez de duas em duas semanas. A  $AUC_{\infty}$  e  $C_{max}$  foram semelhantes nas consultas da semana 0, 12 e 52 indicando que a farmacocinética da alglucosidase alfa não estava dependente do tempo (Quadro 5).

#### Distribuição e eliminação

Quadro 5: Farmacocinética da alglucosidase alfa após dose única e ao fim de 12 e 52 semanas de terapêutica

<b>Parâmetro</b>	<b>Semana 0</b>	<b>Semana 12</b>	<b>Semana 52</b>
<b><math>C_{max}</math> (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	385 $\pm$ 106	349 $\pm$ 79	370 $\pm$ 88
<b><math>AUC_{\infty}</math> (<math>\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}</math>)</b>	2672 $\pm$ 1140	2387 $\pm$ 555	2700 $\pm$ 1000
<b>CL (<math>\text{ml/h/kg}</math>)</b>	8,1 $\pm$ 1,8	8,9 $\pm$ 2,3	8,2 $\pm$ 2,4
<b>Vss (<math>\text{ml/kg}</math>)</b>	904 $\pm$ 1158	919 $\pm$ 1154	896 $\pm$ 1154
<b>Semivida eficaz (h)</b>	2,4 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,4

Não houve evidência dos anticorpos IgG para a alglucosidase alfa afetarem a farmacocinética. Foi registada uma depuração média maior,  $AUC_{\infty}$  e  $C_{max}$  média menor em 5 doentes cujos resultados foram positivos para a inibição da retenção celular da enzima. Contudo, não houve qualquer associação aparente entre a inibição da retenção e os objetivos coprimários de eficácia (ver secção 4.4).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelaram qualquer risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, de toxicidade de dose única e de dose repetida. Não foram observados resultados adversos significativos no desenvolvimento embriofetal num estudo embriofetal realizado em murganhos e em coelhos, e não foram observados resultados adversos significativos num estudo de fertilidade e de desenvolvimento embrionário precoce em murganhos. No estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhos, após administração de Myozyme (10-40 mg/kg/dia) com coadministração de difenidramina, foi observado um aumento da incidência de casos de aborto e de parto prematuro, relacionados com o tratamento. Este efeito foi em parte atribuível a toxicidade materna, uma vez que se observou uma redução significativa no consumo de alimentos e um aumento do peso corporal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol (E421)  
Fosfato de sódio di-hidrogenado monoidratado (E339)  
Fosfato dissódico heptaidratado (E339)  
Polissorbato 80 (E433)

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

Recomenda-se que seja utilizado imediatamente após diluição. Contudo, as soluções diluídas demonstraram ser química e fisicamente estáveis até 24 horas entre 2 e 8 °C, quando conservadas ao abrigo da luz.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma tampa (butilo siliconizada) e um selo (alumínio) com uma cápsula de destacar (plástica) contendo 50 mg de pó. Embalagens com 1, 10 ou 25 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Myozyme tem de ser reconstituído com água para preparações injetáveis, de seguida diluído com uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio e depois administrado por perfusão intravenosa. A reconstituição e a diluição devem ser efetuadas de acordo com as boas práticas em vigor e respeitando particularmente a técnica asséptica.

Devido à natureza proteica do produto, pode ocorrer a formação de partículas na solução reconstituída e nos sacos de perfusão finais. Por conseguinte, na administração do produto deverá ser usado um filtro em linha de baixa ligação às proteínas de 0,2 micrones. Foi demonstrado que a utilização de um filtro em linha de 0,2 micrones remove as partículas visíveis e não origina perda aparente de proteínas ou atividade.

Determine o número de frascos para injetáveis que têm de ser reconstituídos com base no regime posológico de cada doente (mg/kg) e retire os frascos necessários do frigorífico, a fim de permitir que alcancem a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Cada frasco para injetáveis de Myozyme destina-se apenas a utilização única.

## Utilização de uma técnica asséptica

### Reconstituição

Reconstitua cada frasco para injetáveis de Myozyme de 50 mg com 10,3 ml de água para injetáveis. Adicione a água para injetáveis lentamente, gota a gota, contra a parede do frasco e não diretamente sobre o liofilizado. Balance e role muito suavemente cada frasco. Não inverta, gire ou agite o frasco. O volume reconstituído é de 10,5 ml, contendo 5 mg/ml, e apresenta-se sob a forma de solução límpida e sem cor, ou com uma cor amarela muito suave, que poderá conter partículas sob a forma de minúsculos fios brancos ou fibras translúcidas. Proceda a uma inspeção imediata da solução reconstituída em cada frasco para injetáveis em busca da presença de partículas e descoloração. Caso seja detetada a presença de outras partículas estranhas para além das acima descritas ou se a solução estiver descolorada, não use a solução. O pH da solução reconstituída é aproximadamente de 6,2.

Após reconstituição, recomenda-se a diluição imediata da solução (ver em baixo).

### Diluição

Quando reconstituída conforme descrito acima, a solução reconstituída em cada frasco contém 5 mg de alglucosidase alfa por ml. O volume reconstituído permite uma extração exata de 10,0 ml (igual a 50 mg) de cada frasco. Este deverá ser diluído da seguinte forma: Extraia suavemente a solução reconstituída de cada frasco para injetáveis, até obter o volume para a dose do doente. A concentração final de alglucosidase alfa recomendada nos sacos de perfusão estende-se dos 0,5 mg/ml aos 4 mg/ml. Retire todo o ar de dentro do saco de perfusão e retire um volume de solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio igual ao volume de solução reconstituída de Myozyme a adicionar. Injete suavemente a solução reconstituída de Myozyme diretamente na solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio. Inverta suavemente ou massage o saco de perfusão para misturar bem a solução diluída. Não abane ou agite excessivamente o saco de perfusão.

A solução final de perfusão deverá ser administrada tão próximo quanto possível da sua preparação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/333/001-003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 29 de março de 2006

Data da última renovação: 29 de março de 2011

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Genzyme Corp., 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, USA  
Genzyme Flanders bvba, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Bélgica

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Reino Unido  
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Myozyme 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão.  
Alglucosidase alfa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)**

Cada frasco contém 50 mg de alglucosidase alfa

Após reconstituição, a solução contém 5 mg de alglucosidase alfa/ml e após diluição, a concentração varia entre 0,5 mg e 4 mg/ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Manitol (E421)

Fosfato de sódio di-hidrogenado monoidratado (E339)

Fosfato dissódico heptaidratado (E339)

Polissorbato 80 (E433)

Ver folheto para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 frasco para injetáveis

pó para concentrado para solução para perfusão.

10 frascos para injetáveis

pó para concentrado para solução para perfusão.

25 frascos para injetáveis

pó para concentrado para solução para perfusão.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Recomenda-se que seja utilizado imediatamente após diluição. Contudo, as soluções diluídas demonstraram ser química e fisicamente estáveis até 24 horas entre 2 e 8°C, quando conservadas ao abrigo da luz.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Todo o produto não utilizado deve ser eliminado.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
NL-1411 DD Naarden  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/333/001  
EU/1/06/333/002  
EU/1/06/333/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Myozyme 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão.  
Alglucosidase alfa  
Via intravenosa após reconstituição e diluição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

50 mg

**6. OUTRAS**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).  
Genzyme Europe B.V.-NL

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Myozyme 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão Alglucosidase alfa

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Myozyme e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Myozyme
3. Como tomar Myozyme
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Myozyme
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Myozyme e para que é utilizado**

Myozyme é utilizado para tratar adultos, crianças e adolescentes de todas as idades que tenham um diagnóstico confirmado da doença de Pompe.

As pessoas com a doença de Pompe têm níveis baixos de uma enzima denominada glucosidase alfa. Esta enzima ajuda o organismo a controlar os níveis de glicogénio (um tipo de hidrato de carbono). O glicogénio fornece energia ao corpo, mas na doença de Pompe os níveis de glicogénio podem atingir valores muito altos.

Myozyme contém uma enzima artificial denominada alglucosidase alfa; esta pode substituir a enzima natural que está em falta na doença de Pompe.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Myozyme**

##### **Não utilize Myozyme:**

Se teve reações alérgicas (hipersensibilidade), com risco de vida, à alglucosidase alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) e a readministração do medicamento não foi bem-sucedida. Os sintomas de reações alérgicas com risco de vida incluem, entre outros, tensão arterial baixa, ritmo cardíaco muito rápido, dificuldade em respirar, vômitos, inchaço do rosto, urticária ou erupção cutânea.

##### **Advertências e precauções**

Durante o tratamento com Myozyme poderá sentir uma reação associada à perfusão enquanto o medicamento lhe está a ser administrado ou durante as horas que se seguem à perfusão. Tal reação inclui diversos sintomas como tensão arterial baixa, desconforto no peito, aperto na garganta, inchaço do rosto, lábios ou língua (angioedema), urticária, tonturas, erupção cutânea, comichão na pele, náuseas, vômitos, tosse e broncospasmos (ver secção 4 para uma síntese de todas as reações associadas à perfusão). Uma reação associada à perfusão pode, por vezes, ser muito grave. Se notar uma reação como esta, **deverá contactar imediatamente o seu médico**. Poderá ter de tomar medicamentos antes do tratamento para impedir uma reação alérgica (p. ex. anti-histamínicos e/ou corticosteroides) ou para reduzir a febre (antipiréticos).

Foram utilizados, em estudos, medicamentos para inibir o sistema imunitário de forma a reduzir a produção de anticorpos. Por ser doente de Pompe, existe um risco de contrair uma infeção grave das

vias respiratórias ou pulmões. Ao utilizar estes medicamentos para inibir o sistema imunitário poderá aumentar, ainda mais esse risco.

Se tiver lesões ulcerativas (feridas) na pele, informe o médico. Se sentir sintomas de inchaço dos membros inferiores ou inchaço generalizado, informe o seu médico. O seu médico deve considerar a interrupção da administração de Myozyme e iniciar um tratamento médico adequado. O seu médico deve considerar os riscos e benefícios de nova administração de Myozyme.

### **Outros medicamentos e Myozyme**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou vier a utilizar outros medicamentos.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Não existe experiência de utilização de Myozyme em mulheres grávidas. Myozyme não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que seja estritamente necessário. Recomenda-se a interrupção da amamentação quando é administrado Myozyme. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Tenha cuidado quando conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas pouco tempo após a perfusão de Myozyme, porque pode ter tonturas.

### **Myozyme contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, i.e. essencialmente 'isento de sódio'.

## **3. Como é administrado Myozyme**

Myozyme será administrado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da doença de Pompe.

A dose administrada baseia-se no seu peso corporal. A dose recomendada de Myozyme é de 20 mg por kg de peso corporal. Será administrado uma vez de 2 em 2 semanas.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

A dose recomendada de Myozyme para crianças e adolescentes é a mesma do que para os adultos.

### **Instruções para uma utilização correta**

Myozyme é administrado através de uma perfusão numa veia (por perfusão intravenosa). É fornecido como um pó que será misturado com água para preparações injetáveis antes de ser administrado.

### **Se lhe for administrado mais Myozyme do que deveria**

Não existe qualquer experiência de sobredosagem com Myozyme.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Myozyme**

Se tiver omitido uma perfusão, por favor contacte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários ocorreram principalmente durante a administração do medicamento aos doentes ou pouco tempo depois (“reação associada à perfusão”). Algumas destas reações relacionadas com a perfusão foram graves ou apresentaram risco de vida. Em alguns doentes, foram notificadas reações com risco de vida, incluindo reações alérgicas generalizadas muito graves e choque anafilático. Os sintomas deste tipo de reações incluem tensão arterial baixa, ritmo cardíaco muito rápido, dificuldade em respirar, vômitos, inchaço do rosto, lábios ou língua, urticária ou erupção cutânea. Alguns doentes apresentaram efeitos secundários, relacionados com a perfusão, sob a forma de sintomas semelhantes à gripe, que duraram alguns dias após a perfusão.

Se sentir alguma reação como esta, **informe o seu médico imediatamente**. Poderá ter de tomar medicamentos antes do tratamento para impedir uma reação alérgica (p. ex. anti-histamínicos e/ou corticosteroides) ou para reduzir a febre (antipiréticos).

##### **Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas**

- Urticária
- Erupções cutâneas
- Aumento do ritmo cardíaco
- Afrontamento (Facial)
- Febre ou temperatura corporal aumentada
- Tosse
- Aumento da frequência respiratória
- Vômitos
- Baixo nível de oxigénio no sangue

##### **Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas**

- Palidez
- Aumento da tensão arterial ou tensão arterial alta
- Descoloração azulada da pele
- Arrepios
- Agitação
- Tremores
- Dor de cabeça
- Formigueiro
- Dor ou reação no local da perfusão
- Tonturas
- Irritabilidade
- Comichão na pele
- Vontade de vomitar
- Inchaço do rosto, inchaço da garganta ou inchaço combinado e acentuado do rosto, garganta e língua devido a uma reação alérgica grave
- Inchaço dos braços e das pernas
- Náuseas
- Desconforto no peito
- Aperto na garganta
- Diarreia
- Fadiga
- Dor muscular
- Espasmos musculares
- Lesões ulcerativas (feridas) graves da pele
- Vermelhidão da pele

**Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis**

- Inchaço à volta dos olhos
- Sons anormais na respiração, incluindo um som sibilante (agudo)
- Dificuldade em respirar (incluindo falta de ar)
- Extremidades frias (p. ex. mãos, pés)
- Tensão arterial baixa
- Estreitamento dos vasos sanguíneos que irá provocar uma diminuição do fluxo sanguíneo
- Súbita broncoconstrição limitando o ar que entra e sai dos pulmões (broncospasmo)
- Sensação de calor
- Aumento da transpiração
- Olhos lacrimejantes
- Pele manchada
- Irrequietude
- Respiração com sibilos
- Diminuição do ritmo cardíaco
- Paragem cardíaca
- Dor no peito (não é dor no coração)
- Inflamação da membrana que cobre o globo ocular e a pálpebra
- Dor abdominal
- Dor nas articulações
- Suspensão temporária ou paragem respiratória repentina
- Perda de proteínas na urina
- Síndrome nefrótica: inchaço dos membros inferiores, inchaço generalizado e perda de proteínas na urina
- Inchaço e espessamento da pele no local da perfusão no caso de dispersão do produto para fora dos vasos sanguíneos

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V\*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Myozyme**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após 'VAL'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Recomenda-se que seja utilizado imediatamente após diluição. Contudo, as soluções diluídas demonstraram ser química e fisicamente estáveis até 24 horas entre 2 e 8°C, quando conservadas ao abrigo da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Myozyme**

- A substância ativa é a alglucosidase alfa. Um frasco contém 50 mg de alglucosidase alfa. Após reconstituição, a solução contém 5 mg de alglucosidase alfa por ml e após diluição, a concentração varia entre 0,5 mg e 4 mg/ml.
- Os outros componentes são:
  - manitol (E421)
  - fosfato de sódio di-hidrogenado monoidratado (E339)
  - fosfato dissódico heptaidratado (E339)
  - polissorbato 80 (E433)

### **Qual o aspeto de Myozyme e conteúdo da embalagem**

Myozyme é um pó para concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis (50 mg por frasco). Cada embalagem contém 1, 10 ou 25 frascos para injetáveis. É possível que nem todas as apresentações sejam comercializadas.

O pó é branco a branco sujo. Após reconstituição, apresenta-se como solução límpida, incolor ou com uma cor amarela muito suave, que poderá conter partículas. A solução reconstituída tem de ser diluída.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD, Naarden, Países Baixos

#### Fabricante

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Reino Unido

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**България**

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi-Aventis Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 35 699 1200

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Italia**  
Sanofi, S.p.A.  
Tel: +39 059 349 811

**United Kingdom**  
Sanofi  
Tel +44 (0) 845 372 7101

**Latvija**  
sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Κύπρος**  
sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Lietuva**  
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

### **Instruções de utilização – reconstituição, diluição e administração**

Myozyme tem que ser reconstituído com água para injetáveis de seguida diluído com solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio e depois administrado por perfusão intravenosa. A reconstituição e diluição devem ser efetuadas de acordo com as regras de boas práticas, em particular no que se refere ao cumprimento dos procedimentos assépticos.

Devido à natureza proteica do produto, poderá ocorrer formação de partículas na solução reconstituída e nos sacos de perfusão finais. Por conseguinte, para a administração, deverá utilizar-se um filtro em linha de 0,2 micrones com baixa ligação às proteínas. Foi demonstrado que a utilização de um filtro em linha de 0,2 micrones retira partículas visíveis e não resulta numa perda aparente de proteína ou de atividade.

Com base no regime de dose (mg/kg) de cada doente, determine o número de frascos para injetáveis a serem reconstituídos e retire-os do frigorífico, a fim de permitir que atinjam a temperatura ambiente (cerca de 30 minutos). Cada frasco para injetáveis de Myozyme é de utilização única.

### **Utilização de uma técnica asséptica**

#### **• Reconstituição**

Reconstitua cada frasco para injetáveis de Myozyme de 50 mg com 10,3 ml de água para injetáveis, utilizando uma seringa cujo diâmetro da agulha não seja superior ao calibre 20. Adicione a água para injetáveis lentamente, gota a gota, contra a parede do frasco e não diretamente sobre o bolo liofilizado. Balançar e rolar muito suavemente cada frasco. Não inverter, girar ou agitar o frasco. O volume reconstituído é de 10,5 ml, contendo 5 mg de enzima/ml, e apresenta-se sob a forma de solução límpida e sem cor, ou com uma cor amarela muito suave, que poderá conter partículas sob a forma de minúsculos fios brancos ou fibras translúcidas. Proceda a uma inspeção imediata da solução reconstituída em cada frasco para injetáveis em busca da presença de matéria particulada e descoloração. Caso seja detetada a presença de partículas estranhas diferentes das acima referidas ou

se a solução se apresentar descolorada, não use a solução. O pH da solução reconstituída é aproximadamente de 6,2.

Após reconstituição, recomenda-se a diluição imediata da solução (ver em baixo).

- **Diluição**

Quando reconstituída como acima indicado, a solução reconstituída em cada frasco contém 5 mg de alglucosidase alfa por ml. O volume reconstituído permite uma extração exata de 10,0 ml (igual a 50 mg) de cada frasco. Este deverá ser depois diluído da seguinte forma: extraia suavemente a solução reconstituída de cada frasco para injetáveis, até obter o volume para a dose do doente, utilizando uma seringa cujo diâmetro da agulha não seja superior ao calibre 20. A concentração final recomendada de alglucosidase nos sacos de perfusão estende-se dos 0,5 mg/ml aos 4 mg/ml. Retire todo o ar de dentro do saco de perfusão. Retire também um volume de solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio que será substituído pela solução reconstituída de Myozyme. Injete suavemente a solução reconstituída de Myozyme diretamente na solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio. Inverta suavemente ou massage o saco de perfusão, de forma a misturar bem a solução diluída. Não abane ou agite excessivamente o saco de perfusão.

A solução final de perfusão deverá ser administrada tão próximo quanto possível da sua preparação.

Todo o produto não utilizado ou material residual deverão ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

- **Administração**

Recomenda-se que a administração da solução diluída seja iniciada no período de 3 horas. O período de tempo total entre a reconstituição e o final da perfusão não deverá exceder as 24 horas.

A dose recomendada de Myozyme é de 20 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas sob a forma de perfusão intravenosa.

As perfusões deverão ser administradas gradualmente. Recomenda-se que a perfusão seja iniciada a uma taxa inicial de 1 mg/kg/h, sendo gradualmente aumentada para 2 mg/kg/h de 30 em 30 minutos, sempre que não se verifique a ocorrência de reações associadas à perfusão, até se alcançar o máximo de 7 mg/kg/h.