

ANEXO I

FICHA TÉCNICA RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myozyme 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 50 mg de alglucosidasa alfa.

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

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

Pacientes pediátricos y pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

Forma de administración

Myozyme debe administrarse en perfusión intravenosa.

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

Perfusión domiciliaria

Se debe considerar la perfusión domiciliaria de Myozyme para pacientes con buena tolerancia a las perfusiones y que no tengan antecedentes de RAPs moderadas o graves durante algunos meses. La decisión de pasar al paciente a la perfusión domiciliaria se debe tomar tras la evaluación y recomendación del médico que trata al paciente.

Se deben establecer la infraestructura, los recursos y los procedimientos para la perfusión domiciliaria, incluido el entrenamiento, y estar disponibles para el profesional sanitario. La perfusión domiciliaria se debe supervisar por un profesional sanitario que debe estar siempre disponible durante la perfusión domiciliaria y por un tiempo determinado después de la perfusión.

La dosis y velocidad de perfusión deben permanecer constantes mientras se encuentra en casa, y no se deben cambiar sin la supervisión del profesional sanitario.

El médico tratante y/o el personal de enfermería deben proporcionar la información adecuada al paciente y/o cuidador antes de iniciar la perfusión domiciliaria.

Si el paciente experimenta reacciones adversas durante la perfusión domiciliaria, se debe interrumpir inmediatamente el proceso de perfusión, y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado (ver sección 4.4). Es posible que sea necesario realizar las perfusiones posteriores en un hospital o en un entorno adecuado para la atención ambulatoria hasta que no se presente dicha reacción adversa.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad (reacción anafiláctica) potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 cuando la reexposición no sea eficaz (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad/Reacciones anafilácticas

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

Reacciones asociadas a la perfusión (RAPs)

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 perfusión. Las reacciones asociadas a la perfusión se definen como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante la perfusión o durante las horas siguientes a la misma. Algunas reacciones fueron graves (ver sección 4.8). En los pacientes con enfermedad de Pompe infantil tratados con una dosis mayor (40 mg/kg), se observó una tendencia a experimentar más síntomas al desarrollar reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con enfermedad infantil que desarrollan niveles elevados de anticuerpos IgG parecen tener mayor riesgo de desarrollar, más frecuentemente, reacciones asociadas a la perfusión. Sin embargo, las RAPs se produjeron independientemente de los niveles de anticuerpos. Los pacientes con una enfermedad aguda (por ejemplo, neumonía, sepsis) en el momento de la perfusión de Myozyme parecen presentar un mayor riesgo de desarrollar reacciones asociadas a la perfusión. Se debe considerar detenidamente el estado clínico del paciente antes de la administración de Myozyme. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados y deben notificarse al titular de la autorización de comercialización todos los casos de reacciones asociadas a la perfusión, reacciones retardadas y posibles reacciones inmunológicas.

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

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

Inmunogenicidad

Se ha evaluado el efecto de la formación de anticuerpos IgG sobre la seguridad y eficacia en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización. En los ensayos clínicos, la mayoría de pacientes desarrollaron anticuerpos de IgG a la alglucosidasa alfa y la seroconversión generalmente ocurrió en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto, el desarrollo de anticuerpos IgG se espera que se produzca en la mayoría de los pacientes tratados con Myozyme. En general, no se observó una correlación entre la aparición de las reacciones asociadas a la perfusión y el tiempo de formación de anticuerpos IgG. Las RAPs pueden ocurrir en todos los niveles de anticuerpos, pero se observó una tendencia a RAPs más frecuentes con niveles más altos de anticuerpos IgG. El impacto clínico sobre la eficacia es multifactorial, pero el desarrollo de niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG es un factor contribuyente.

Con respecto a la enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD, por sus siglas en inglés), se observó una tendencia en los pacientes tratados con una dosis más alta (40 mg/kg) a desarrollar niveles más altos de anticuerpos IgG. Además, se ha demostrado que el estado del material inmunológico con reactividad cruzada (*Cross Reactive Immunologic Material*, CRIM) está asociado con la inmunogenicidad y las respuestas de los pacientes a las terapias enzimáticas de sustitución. El estado CRIM negativo, que indica que no se detecta ninguna enzima endógena, es un factor de riesgo para desarrollar niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG. Este riesgo es mayor entre los pacientes CRIM negativos frente a los pacientes CRIM positivos y es un factor que contribuye a un resultado pobre. No obstante, también se han observado niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG en un número limitado de pacientes CRIM positivos, generalmente con niveles de enzima endógena muy bajos.

Con respecto a los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD, por sus siglas en inglés), la mayoría mostró niveles de anticuerpos que se estabilizaron o disminuyeron con el tiempo. El desarrollo de niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG es poco frecuente en pacientes con LOPD. Por tanto, el impacto de los anticuerpos IgG es más limitado para los pacientes con LOPD.

Los niveles de anticuerpos IgG se deben controlar según el fenotipo clínico. Es altamente recomendable la recogida de muestra de suero basal antes de la primera perfusión. Para los pacientes con IOPD, se sugiere control regular durante el primer año de tratamiento (ejemplo: cada 3 meses) y seguimiento posterior según los resultados clínicos y el nivel de anticuerpos. Para los pacientes con LOPD, se debe evaluar el desarrollo de anticuerpos en un plazo de 6 meses y realizar un seguimiento posterior cuando esté clínicamente justificado en función de consideraciones de seguridad y eficacia.

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

Reacciones inmunomediadas

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

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

Inmunomodulación

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios sobre interacciones. Como se trata de una proteína recombinante humana, es improbable que con alglucosidasa alfa se den interacciones fármaco-fármaco mediadas por el

citocromo P450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de alglucosidasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Myozyme no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con alglucosidasa alfa.

Lactancia

Datos limitados sugieren que alglucosidasa alfa se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas. No se espera ningún efecto clínico en un niño lactante debido a la baja transferencia de leche materna y a la escasa biodisponibilidad. Por lo tanto, se puede considerar la lactancia durante el tratamiento con Myozyme. Como medida de precaución, se puede considerar la interrupción de la lactancia durante las primeras 24 horas después del tratamiento.

Fertilidad

Hay datos clínicos muy limitados sobre los efectos de alglucosidasa alfa en la fertilidad para evaluar su impacto. Los datos preclínicos no revelaron ningún hallazgo significativo adverso (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado que se han notificado mareos, somnolencia, temblores e hipotensión como reacciones asociadas a la perfusión, es posible que la capacidad para conducir y utilizar máquinas pudiera verse afectada el día que se realice la perfusión.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

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

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

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

Tabla de reacciones adversas

Tabla 1: Reacciones adversas (notificadas en al menos 2 pacientes) y reacciones adversas notificadas en el entorno poscomercialización, los programas de acceso expandido y los ensayos clínicos no controlados, según la Clasificación por 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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Debido a la pequeña población de pacientes, una reacción adversa notificada en 2 pacientes se clasifica como frecuente. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación por 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	
Trastornos del sistema inmunológico	frecuente		Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos	frecuente	Agitación		
	frecuencia no conocida			Agitación Inquietud
Trastornos del sistema nervioso	frecuente	Temblores	Mareos Parestesia Cefalea ³	
	frecuencia no conocida			Temblores Cefalea Somnolencia
Trastornos oculares	frecuencia no conocida			Conjuntivitis
Trastornos cardiacos	muy frecuente	Taquicardia		
	frecuente	Cianosis		
	frecuencia no conocida			Parada cardiaca Bradycardia Taquicardia Cianosis Palpitaciones
Trastornos vasculares	muy frecuente	Sofocos		
	frecuente	Hipertensión Palidez	Sofocos	
	frecuencia no conocida			Hipertensión Hipotensión Vasoconstricción Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuente	Taquipnea Tos		
	frecuente		Opresión en la garganta	

	frecuencia no conocida			Parada respiratoria Apnea Dificultad respiratoria Broncoespasmo Sibilancia Edema faríngeo Disnea Taquipnea Opresión en la garganta Irritación de la garganta Estridor Tos Hipoxia
Trastornos gastrointestinales	muy frecuente	Vómitos		
	frecuente	Arcadas Náuseas	Diarrea Vómitos Náuseas ³	
	frecuencia no conocida			Dolor abdominal Arcadas Dispepsia Disfagia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	Urticaria Erupción cutánea		
	frecuente	Eritema Erupción maculopapular Erupción macular Erupción papular Prurito	Urticaria Erupción papular Prurito Hiperhidrosis	
	frecuencia no conocida			Edema periorbital Livedo reticularis Lagrimo aumentado Erupción Eritema Hiperhidrosis Eritema palmar Decoloración transitoria de la piel Ampolla
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuente		Espasmos musculares Sacudidas musculares Mialgia	
	frecuencia no conocida			Artralgia
Trastornos renales y urinarios	frecuencia no conocida			Síndrome nefrótico Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el	muy frecuente	Pirexia		

lugar de administración	frecuente	Irritabilidad Escalofríos	Pirexia Malestar en el pecho Edema periférico Hinchazón local Fatiga ³ Sensación de calor	
	frecuencia no conocida			Dolor torácico Edema facial Sensación de calor Pirexia Escalofríos Malestar torácico Irritabilidad Frialdad periférica Astenia Malestar Sensación de frío Dolor en el lugar de perfusión Reacción en el lugar de perfusión Inflamación en el lugar de la perfusión Induración en el lugar de la perfusión Extravasación en el lugar de la perfusión Eritema en el lugar de la perfusión Urticaria en el lugar de la perfusión Picor en el lugar de la perfusión
Exploraciones complementarias	muy frecuente	Saturación de oxígeno disminuida		
	frecuente	Frecuencia cardíaca aumentada Presión arterial aumentada Temperatura corporal elevada	Presión arterial aumentada	
	frecuencia no conocida			Saturación de oxígeno disminuida Frecuencia cardíaca aumentada Presión arterial disminuida

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

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

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

⁴ Reacciones adversas adicionales en la poscomercialización, 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 parada cardíaca durante la perfusión de Myozyme que requirieron medidas de reanimación. Las reacciones generalmente se produjeron poco después del inicio de la perfusión. Los pacientes presentaban un conjunto de signos y síntomas principalmente respiratorios, cardiovasculares, edematosos y/o cutáneos en cuanto a naturaleza (ver sección 4.4).

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se utilizaron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal. Es más probable que se produzcan RAPs con dosis o velocidades de perfusión más altas que las recomendadas (ver sección 4.4).

Síntomas y signos

Se han notificado RAPs que incluyen:

- cianosis, taquicardia, palpitaciones
- hipoxia, disnea, tos
- mareos, cefalea, disgeusia
- hipertensión, sofocos
- edema de la lengua, vómitos, diarrea, náuseas
- dolor torácico, malestar torácico, opresión en la garganta, pirexia, escalofríos, sensación de frío, eritema en el lugar de la perfusión
- mialgia
- eritema

Manejo

En caso de sobredosis, se debe reducir la velocidad de perfusión o interrumpir temporalmente la perfusión. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de alglucosidasa alfa. Se debe controlar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y, si es necesario, se le debe administrar el tratamiento sintomático adecuado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Enfermedad de Pompe

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

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

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

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

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

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

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

Mecanismo de acción

Se piensa que Myozyme restablecerá la actividad de la GAA lisosómica lo que dará como resultado la estabilización o el restablecimiento de la función cardíaca y del músculo esquelético (incluyendo los músculos respiratorios). Es improbable que se produzca la absorción de alglucosidasa alfa en el sistema nervioso central debido al efecto de la barrera hematoencefálica y al tamaño molecular de la enzima.

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

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

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

Pacientes tratados	Comparador de referencia histórica	Variable	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 disminuían hasta estar dentro de los límites normales.

Como quedó reflejado en los valores equivalentes para la edad de la función motora de la Escala Motora Infantil de Alberta (AIMS), siete de los 18 pacientes consiguieron una mejora en el desarrollo motor durante el estudio y caminaban sin ayuda en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 52 y 130 semanas; periodo medio de seguimiento de 94 semanas). Cuatro pacientes más consiguieron una mejora en el desarrollo motor durante el estudio y se sentaban sin ayuda en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 78 y 130 semanas; periodo medio de seguimiento de 110 semanas), aunque no hacían un uso funcional de las piernas. Los 7 pacientes restantes no consiguieron mejoras motoras clínicamente significativas ni eran capaces de mantener las mejoras motoras conseguidas, mostrando movimientos motores muy limitados en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 52 y 142 semanas; periodo medio de seguimiento de 103 semanas).

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

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

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

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

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

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

Tabla 3: Resultados de la variable de supervivencia utilizando el modelo de regresión de Cox.

Pacientes tratados	Comparador de referencia histórica	Variable	Índice de riesgo de los efectos del tratamiento	Intervalo de confianza del 95%	valor p
N=21	N=48	Supervivencia	0,301	(0,112, 0,804)	0,0166
<p>Nota: los resultados provienen de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como una covariable dependiente del tiempo, y también incluye la edad del diagnóstico y la edad al inicio de los síntomas. La edad de los sujetos oscilaba de 6 meses a 3,5 años al inicio del tratamiento. Las personas de la cohorte histórica sin tratar nacieron en 1995 o más tarde.</p>					

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

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

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

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

Sin embargo, las respuestas motoras y respiratorias al tratamiento han sido más variables.

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

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

Inducción de la tolerancia inmune en la IOPD

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

Una revisión de la historia médica retrospectiva en el Centro Duke identificó 21 pacientes con IOPD negativos para CRIM de los cuales 19 pacientes no habían recibido tratamiento previo con TES en el momento del inicio de la ITI. De los 21 pacientes, 16 sobrevivieron hasta el final de este estudio, con un tiempo medio desde el inicio de la TES hasta la última valoración de 44,6 meses (rango: 5,7 a 105,47); 5 pacientes murieron debido a insuficiencia respiratoria y la progresión de la enfermedad, todos ellos sin haber recibido tratamiento previo con TES al inicio del tratamiento de la TES + ITI. Los pacientes más jóvenes diagnosticados y tratados tempranamente y que recibieron ITI concomitantemente al inicio de la TES tuvieron una tendencia hacia una mejor tasa de supervivencia que los pacientes tratados con una pauta posológica similar a una edad posterior. Los datos del estudio demostraron que la ITI profiláctica previene o reduce la aparición de anticuerpos contra alglucosidasa alfa a lo largo del tiempo, lo que puede mantener el beneficio clínico de la TES y mejorar la supervivencia en pacientes con IOPD negativos para CRIM.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío: ensayo clínico pivotal

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

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

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

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
Distancia (metros) en la prueba de marcha de 6 minutos			
Inicial antes del tratamiento	Media ± d.e. Mediana	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Semana 78/última observación	Media ± d.e. Mediana	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Variación desde el inicio a la semana 78/última observación*	Media ± d.e. Mediana	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0283	
Capacidad vital forzada (porcentaje del valor normal previsto)			
Inicial antes del tratamiento	Media ± d.e. Mediana	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Semana 78/última observación	Media ± d.e. Mediana	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Variación desde el inicio a la semana 78/última observación*	Media ± d.e. Mediana	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -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 cuatro estudios patrocinados por investigadores, independientes, abiertos de un solo grupo con Myozyme:

- Un estudio en los Países Bajos con 102 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con una mediana de seguimiento de 5 años (60 meses).
- 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 los Países Bajos con 69 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con una mediana de seguimiento de 23 meses.

Estos cuatro estudios con Myozyme sugirieron una estabilización o mejoría de la función motora y una estabilización de la función pulmonar, hasta 5 años en el estudio realizado en los Países Bajos con 102 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

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

La mejora en la fuerza muscular se confirmó hasta 5 años en el estudio realizado en los Países Bajos con 102 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

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

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

Diez pacientes con enfermedad de Pompe en una etapa avanzada (i.e. en una silla de ruedas 10/10 y con ventilación asistida 9/10), con edades comprendidas entre los 9 y 54 años, fueron tratados en programas de acceso expandido con alglucosidasa alfa 20-40 mg/kg una vez cada dos semanas, durante varios periodos 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.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío; resultados notificados por el paciente

Una encuesta de Pompe de la Asociación Internacional Pompe (IPA, por sus siglas en inglés)/Centro Médico Erasmus (Países Bajos) evaluó el impacto de Myozyme en resultados diferentes de pacientes recopilados anualmente:

- Myozyme redujo de manera significativa el riesgo de hacerse dependiente de la silla de ruedas: en cualquier momento durante el seguimiento, la dependencia de la silla de ruedas fue menos probable en los pacientes tratados con enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD, por sus siglas en inglés) que en los pacientes no tratados (índice de riesgo: 0,36; IC del 95%: 0,17, 0,75 en un estudio de 198 pacientes aptos con una mediana de seguimiento de 5 años). En este estudio no se demostró ningún efecto en relación a la capacidad ventilatoria.
- Después de 3 años de tratamiento con Myozyme en 163 pacientes adultos, la puntuación media en la Escala de Gravedad de Fatiga (*Fatigue Severity Scale*, FSS) mejoró de manera significativa en 0,13 puntos por año ($p < 0,001$), lo que indica que el tratamiento ayudó a reducir la fatiga en este estudio. Antes del tratamiento con Myozyme (mediana de seguimiento de 4 años), la puntuación media de la FSS se mantuvo estable en aproximadamente 5,3 puntos por año.
- Myozyme proporcionó mejorías y estabilización en la calidad de vida relacionada con la salud, con la participación de 174 pacientes adultos con un periodo de seguimiento medio de 4 años (rango de 0,5-8) tanto antes como durante el tratamiento.
 - Después del periodo de empeoramiento antes del tratamiento (-0,73 puntos por año (*score points per year*, (sp/y)); IC del 95%: -1,07, -0,39), la medida del resumen del componente físico del cuestionario SF36 notificada por el paciente mejoró en los primeros 2 años de tratamiento con Myozyme (1,49 sp/y; IC del 95%: 0,76, 2,21) y se mantuvo estable a partir de entonces.
 - Después del periodo de empeoramiento antes del tratamiento (-0,49 sp/y; IC del 95%: -0,64, -0,34), la Escala de valoración de la calidad de vida Rotterdam (*Rotterdam*

Handicap Scale, RHS) se estabilizó con Myozyme (-0,02 sp/y; IC del 95%: -0,17, 0,13).

Finalmente, en el estudio prospectivo de 5 años realizado en los Países Bajos con 102 pacientes adultos con LOPD, el impacto del tratamiento con Myozyme en las actividades de la vida diaria se midió mediante la Escala de actividad específica de Pompe construida por Rasch (*Rasch-Built Pompe-Specific Activity, R-PACT*). En comparación con el valor inicial, la puntuación R-PACT mejoró 3,6 puntos porcentuales ($p=0,004$) a los 5 años de tratamiento, lo que muestra un beneficio de Myozyme en estos pacientes.

Registro de Pompe

Se anima a los profesionales médicos o del sector sanitario a inscribir a pacientes a los que se les ha diagnosticado la enfermedad de Pompe en www.registrynxt.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 enzimática de sustitución en función del tiempo, con el objetivo final de mejorar los resultados clínicos para estos pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

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

Distribución y eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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

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

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

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

Se estudió la farmacocinética de la alglucosidasa alfa en un análisis poblacional de 32 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

con edades comprendidas entre 21 y 70 años que recibieron 20 mg/kg de Myozyme una vez cada dos semanas. El AUC_{∞} y la $C_{m\acute{a}x}$ eran similares en las visitas de las semanas 0, 12 y 52, indicando que la farmacocinética de la alglucosidasa alfa no dependía del tiempo (Tabla 5).

Distribución y eliminación

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, de toxicidad de dosis única y repetida. No se observaron resultados adversos sobre el desarrollo embriofetal en un estudio embriofetal de ratones y en conejos y no se observaron resultados adversos significativos en un estudio sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratones. En el estudio de desarrollo embriofetal en ratones, tras la administración de Myozyme (10-40 mg/kg/día) con coadministración de difenhidramina, se observó un aumento de la incidencia, relacionada con el tratamiento, de casos de abortos y de partos prematuros. Este efecto era parcialmente atribuible a la toxicidad maternal, ya que se observó una reducción significativa en el consumo de alimentos y en el aumento del peso corporal.

La administración de 40 mg/kg de Myozyme por vía intravenosa una vez cada dos días en ratones con coadministración de difenhidramina durante el periodo de organogénesis hasta la lactancia, produjo un aumento en la mortalidad de las crías durante el periodo de lactancia. No hubo otros efectos sobre ningún parámetro evaluado, incluidas las observaciones clínicas o el aumento de peso corporal en las crías de la generación F1. Además, no se produjo ningún efecto sobre la maduración sexual, el aprendizaje o la memoria, o la capacidad de producir otra generación para los ratones de la generación F1.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)
Dihidrógeno fosfato sódico monohidratado (E339)
Fosfato disódico heptahidratado (E339)
Polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años

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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación (y otras manipulaciones)

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

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

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

Utilice una técnica aséptica

Reconstitución

Reconstituya cada vial de Myozyme de 50 mg con 10,3 ml de agua para preparaciones inyectables. Añada el agua para preparaciones inyectables lentamente mediante goteo por el lado del vial y no directamente en el polvo liofilizado. Incline cada vial con cuidado y hágalo girar suavemente. No invierta, gire violentamente ni agite el vial. El volumen, una vez reconstituido, es de 10,5 ml con un contenido de 5 mg/ml, y la solución tiene una apariencia transparente, de incolora a amarillo pálido que pudiera contener partículas en forma de hebras finas y blancas o fibras traslúcidas. Haga una inspección inmediata de los viales reconstituidos para comprobar si la solución contiene partículas y si ha habido cambio de color. No utilice el vial si, al hacer la inspección inmediata, observa partículas extrañas distintas a las descritas anteriormente, o si la solución cambia de color. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente de 6,2.

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

Dilución

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/333/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29 Marzo 2006
Fecha de la última renovación: 21 Febrero 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Genzyme Corporation 45, 51, 76, 74 y 80 Nueva York Avenue, Framingham, MA 01701, Estados Unidos

Genzyme Flanders, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Bélgica

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

El TAC garantizará que en cada estado miembro donde se comercialice alglucosidasa alfa, todos los profesionales sanitarios (PS) que se espera que prescriban, dispensen y administren alglucosidasa alfa se les proporcione el siguiente material informativo para que lo distribuyan a través de organismos profesionales:

- Material de información de seguridad para PS
- Guía de perfusión domiciliaria para PS

El paquete de información de seguridad (*Safety information Packet*, SIP) para los profesionales sanitarios incluye los siguientes elementos clave:

- Material informativo que proporciona apoyo a los PS en el manejo de los siguientes problemas de seguridad: reacciones asociadas a la perfusión, incluidas hipersensibilidad y reacciones anafilácticas, con o sin desarrollo de anticuerpos IgG e IgE; reacciones inmunomediadas e inmunogenicidad que conducen a la pérdida de respuesta (niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG y/o anticuerpos neutralizantes);
- Recomendaciones para las pruebas:
 - Es altamente recomendable la recogida de muestras de suero basal antes de la primera perfusión.
 - Se deben controlar periódicamente los niveles de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) y se debe considerar la realización de pruebas de anticuerpos-antifármaco (AAF) IgG si los pacientes no responden a la terapia.
 - Los pacientes tratados se pueden someter a pruebas de anticuerpos inhibidores si experimentan una disminución en el beneficio clínico a pesar del tratamiento continuado con Myozyme.
 - La prueba inmunológica realizada tras acontecimientos adversos, que incluye AAF IgG e inmunoglobulina E (IgE), se debe considerar para pacientes con riesgo de reacción alérgica.
 - La prueba inmunológica realizada tras acontecimientos adversos también se debe considerar en pacientes que experimentan reacciones asociadas a la perfusión (RAPs) moderadas/graves o recurrentes que sugieren reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas.
- Aspectos prácticos del servicio de pruebas y datos de contacto.
 - Descripción de los servicios de pruebas: pruebas disponibles, indicación para la prueba, tipo de muestra, frecuencia de la prueba, tiempo de recogida.
 - Procedimiento para la prueba: diagrama que resume los pasos principales para el PS que solicita los servicios de pruebas especializadas.

La guía de perfusión domiciliaria para los PSs contiene la siguiente información de seguridad clave para ayudar a los PSs (que prescriben y/o administran Myozyme) en el manejo de pacientes que reciben Myozyme en el entorno domiciliario:

- **Información para los PSs que prescriben Myozyme:**
 - Requisitos y organización de la perfusión domiciliaria, incluido el equipo, el tratamiento previo y los tratamientos de emergencia.
 - Criterios para determinar la elegibilidad para la perfusión domiciliaria.
- **Información para los PSs que administran Myozyme:**
 - Evaluación médica del paciente antes de la administración de la perfusión domiciliaria.
 - Requisitos y organización de la perfusión domiciliaria, incluido el equipo, el tratamiento previo y los tratamientos de emergencia.
 - Detalles sobre la preparación y administración de Myozyme, incluidos todos los pasos de preparación, reconstitución, dilución y administración.

- Información sobre los signos y síntomas relacionados con las reacciones asociadas a la perfusión y acciones recomendadas para el manejo de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) cuando se presentan los síntomas.

Guía de perfusión domiciliaria para los pacientes/cuidadores

La guía para el paciente/cuidador contiene la siguiente información de seguridad clave:

- Información sobre los signos y síntomas relacionados con las RAPs y acciones recomendadas para la gestión de las RAMs cuando se presentan los síntomas.
- Un diario de perfusión que se puede utilizar para registrar las perfusiones y documentar cualquier RAP relacionada con el producto, incluidas reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico antes, durante o después de la perfusión.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myozyme 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Alglucosidasa alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 mg de alglucosidasa alfa.

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Manitol (E421)

Dihidrógeno fosfato sódico monohidratado (E339)

Fosfato disódico heptahidratado (E339)

Polisorbato 80 (E433)

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial

polvo para concentrado para solución para perfusión.

10 viales

polvo para concentrado para solución para perfusión.

25 viales

polvo para concentrado para solución para perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

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.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La solución que no se utilice debe desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Myozyme 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Alglucosidasa alfa
Vía intravenosa después de la reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg

6. OTROS

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
Sanofi B.V.- NL

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Myozyme 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión 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 de todas las edades 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 perfusión mientras le están administrando el medicamento o durante las horas después de la perfusión. 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, 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 perfusión). La reacción asociada a la perfusión 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 graves 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

Hay experiencia limitada sobre el uso de Myozyme en mujeres embarazadas. No se debe utilizar Myozyme durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Informe a su médico si está en periodo de lactancia. Hay experiencia limitada que sugiere que Myozyme pasa a la leche materna humana en cantidades muy pequeñas. No se esperan efectos en el niño lactante. Por lo tanto, se puede considerar la lactancia durante el tratamiento. Sin embargo, puede consultar con su médico si debe interrumpir la lactancia como medida de precaución durante las primeras 24 horas después de cada dosis de Myozyme. 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, somnolencia, temblores y/o presión arterial baja.

Myozyme contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial; es decir, se considera esencialmente “exento de sodio”.

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.

Perfusión domiciliaria

Su médico puede considerar que pueda recibir perfusión domiciliaria de Myozyme si es seguro y conveniente hacerlo. Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso durante una perfusión de Myozyme, el responsable de la perfusión domiciliaria puede interrumpir la perfusión y comenzar el tratamiento médico adecuado.

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.

Si usa más Myozyme del que debe

Si se le administra Myozyme a una dosis o velocidad de perfusión más alta a la recomendada, puede experimentar reacciones asociadas a la perfusión. Tal reacción puede incluir síntomas como:

- la piel y los labios se vuelven azules debido a la falta de oxígeno en los tejidos del cuerpo, frecuencia cardíaca aumentada, palpitaciones
- dificultad para respirar, tos
- mareos, cefalea, alteración del gusto
- presión arterial alta, sofocos
- hinchazón de la lengua, vómitos, diarrea, sensación de malestar (náuseas)
- dolor en el pecho, malestar torácico, opresión en la garganta, fiebre, escalofríos, sensación de frío, enrojecimiento en el lugar de la perfusión
- dolor muscular
- enrojecimiento de la piel

Si experimenta una reacción de este tipo, debe informar a su médico inmediatamente (ver sección 2). Se reducirá la velocidad de su perfusión o se interrumpirá la perfusión y, según corresponda, puede recibir un tratamiento correctivo.

Si olvidó usar Myozyme

Si ha olvidado una perfusión, 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 perfusión"). Algunos de estos efectos adversos relacionados con la perfusión 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 de cada 10 personas

- Urticaria (picor)
- Erupción
- Frecuencia cardíaca aumentada
- Sofocos (faciales)
- Fiebre o temperatura corporal elevada
- Tos
- Frecuencia respiratoria aumentada
- Vómitos
- Bajo nivel de oxígeno en sangre

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

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

- Temblores
- Cefalea
- Hormigueo
- 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
- Ruidos respiratorios anómalos, incluidos pitidos (sibilancias)
- Dificultad para respirar (incluida la disnea)
- Extremidades frías (es decir, manos y pies)
- Presión arterial baja o disminuida
- Estrechamiento de los vasos sanguíneos que causan una disminución de la circulación sanguínea
- Constricción repentina de los bronquios que restringe el aire que entra y sale de los pulmones (broncoespasmo)
- Sensación de calor
- Sensación de frío
- Sensación de malestar general (malestar)
- Sensación de debilidad
- Somnolencia
- Aumento de la sudoración
- Lagrimeo
- Piel moteada
- Inquietud
- Respiración sibilante
- Irritación de la garganta
- Falta de oxígeno en los tejidos del cuerpo
- Frecuencia cardíaca disminuida
- Parada cardíaca
- Latidos cardíacos fuertes que pueden ser rápidos o irregulares (palpitaciones)
- Dolor en el pecho (no en el corazón)
- Inflamación de la membrana que recubre el globo ocular y el párpado
- Dolor abdominal
- Indigestión
- Dificultad para tragar
- 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
- Hinchazón y engrosamiento de la piel en el lugar de la perfusión en caso de extravasación del medicamento fuera de los vasos sanguíneos
- Enrojecimiento de las palmas
- Decoloración transitoria de la piel
- Enrojecimiento en el lugar de la perfusión
- Habones (erupción) en el lugar de la perfusión
- Picor en el lugar de la perfusión
- Ampolla

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 comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). 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 caducidad que aparece en la etiqueta después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

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.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

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 concentrado para solución para perfusión en un vial (50 mg/vial). Cada envase contiene 1, 10 o 25 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

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

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

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso - reconstitución, dilución y administración

Myozyme se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables 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 perfusión 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 estabilicen a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Cada vial de Myozyme es de un único uso.

Utilice una técnica aséptica**• Reconstitución**

Reconstituya cada vial de Myozyme de 50 mg con 10,3 ml de agua para preparaciones inyectables utilizando una jeringa con diámetro de aguja no superior al calibre 20. Añada el agua para preparaciones inyectables 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

violentemente 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 perfusión oscila entre 0,5 mg/ml y 4 mg/ml. Retire el aire contenido en la bolsa de perfusión. 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 perfusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite la bolsa de perfusión.

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.