

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Myozyme 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 50 mg de alglucosidase alfa.

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó de cor branca ou branco sujo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

População pediátrica e mais velha

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

Doentes com compromisso renal ou hepático

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

Modo de administração

O Myozyme deve ser administrado como uma perfusão intravenosa.

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

Perfusão no domicílio

A perfusão de Myozyme em casa pode ser considerada para doentes que estejam a tolerar bem as suas perfusões e que não tenham antecedentes de reações associadas à perfusão (RAPs) moderadas ou graves durante alguns meses. A decisão de um doente passar para a perfusão no domicílio deve ser tomada após avaliação e mediante recomendação do médico assistente.

A infraestrutura, os recursos e os procedimentos de perfusão no domicílio, incluindo a formação, têm de ser estabelecidos e estar disponíveis para o profissional de saúde. A perfusão no domicílio deve ser supervisionada por um profissional de saúde que deve estar sempre disponível durante a perfusão no domicílio e durante um período de tempo específico após a perfusão.

A dose e a velocidade de perfusão devem manter-se constantes durante a perfusão no domicílio, e não devem ser alteradas sem a supervisão de um profissional de saúde. O médico e/ou enfermeiro responsável pelo tratamento devem fornecer informações adequadas ao doente e/ou ao cuidador, antes do início da perfusão no domicílio.

Se o doente apresentar reações adversas durante a perfusão no domicílio, o processo de perfusão deve ser imediatamente interrompido, e deve ser iniciado um tratamento médico adequado (ver secção 4.4). As perfusões subsequentes poderão ter de ocorrer num hospital ou num local adequado de cuidados ambulatoriais, até que não se verifique qualquer reação adversa.

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade/Reações anafiláticas

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

Reações associadas à perfusão

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

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

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

Imunogenicidade

O efeito da formação de anticorpos IgG na segurança e eficácia foi avaliado em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização. Nos ensaios clínicos efetuados, a maioria dos doentes desenvolveu anticorpos IgG a alglucosidase alfa e ocorreu seroconversão principalmente no período de 3 meses após o início do tratamento. Desta forma, o desenvolvimento de anticorpos IgG é esperado na maioria dos doentes tratados com Myozyme. De forma geral, não se observou qualquer correlação entre o início das RAP e o momento da formação de anticorpos IgG. As RAP podem ocorrer em todos os níveis de títulos de anticorpos, no entanto observou-se uma tendência para RAP mais frequentes com títulos mais elevados de anticorpos IgG. O impacto clínico na eficácia é multifatorial, mas o desenvolvimento de títulos altos e sustentados de anticorpos IgG é um fator contribuinte.

Relativamente à IOPD, observou-se uma tendência para os doentes tratados com uma dose mais elevada (40 mg/kg) desenvolverem títulos mais elevados de anticorpos IgG. Além disso, foi demonstrado que o estado do material imunológico com reatividade cruzada (CRIM) está associado à imunogenicidade e às respostas dos doentes às terapêuticas de substituição enzimática. O estado CRIM-negativo, indicando que não é detetada enzima endógena, é um fator de risco para o desenvolvimento de elevados e sustentados títulos de anticorpos IgG. Este risco é maior nos doentes CRIM-negativos do que nos doentes CRIM-positivos e é um fator que contribui para um mau prognóstico. Contudo, também ocorreram elevados e sustentados títulos de anticorpos IgG num número limitado de doentes CRIM-positivos, geralmente com enzima endógena muito baixa.

Relativamente aos doentes com LOPD, a maioria apresentou títulos de anticorpos que estabilizaram ou diminuíram ao longo do tempo. O desenvolvimento de títulos elevados e sustentados de anticorpos IgG é pouco frequente em doentes com LOPD. Assim, o impacto dos anticorpos IgG é mais limitado nos doentes com LOPD.

Os títulos de anticorpos IgG devem ser monitorizados com base no fenótipo clínico. Recomenda-se fortemente a recolha de amostras de soro antes da primeira perfusão (*baseline*). Para os doentes com IOPD, sugere-se a monitorização regular durante o primeiro ano de tratamento (exemplo: a cada 3 meses) e a monitorização subsequente dependendo dos resultados clínicos e do nível dos títulos de anticorpos. No caso dos doentes com LOPD, o desenvolvimento de anticorpos deve ser avaliado no prazo de 6 meses e a monitorização subsequente conforme clinicamente justificado, com base em considerações de segurança e eficácia.

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

Reações imunomediadas

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

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

Imunomodulação

Dados de imunogenicidade de ensaios clínicos e de literatura publicada em doentes CRIM-negativo com doença na forma infantil (IOPD) sugerem que a administração do regime de indução de tolerância imunológica (ITI) a doentes naïve à alglucosidase alfa (ITI profilática) pode ser eficaz na prevenção ou redução do desenvolvimento do título de anticorpo altamente sustentado (HSAT) contra a alglucosidase alfa. Dados de um pequeno número de doentes com HSAT, com ou sem atividade inibitória, mostraram efeito limitado do tratamento com ITI. Foram observadas respostas melhores ao tratamento em doentes mais jovens com doença menos avançada que receberam ITI profilática antes do desenvolvimento do HSAT, o que sugere que o início precoce da ITI pode conduzir a melhores resultados clínicos. Os regimes de ITI podem necessitar de ser adaptados às necessidades individuais do doente (ver secção 5.1).

Devido aos efeitos progressivos da doença nos músculos respiratórios, os doentes de Pompe estão sujeitos a infeções respiratórias. É recomendada vigilância a doentes com doença de Pompe tratados com agentes imunossupressores, uma vez que têm maior risco de desenvolver infeções graves. Foram observadas infeções respiratórias fatais e potencialmente fatais em alguns desses doentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Há dados limitados sobre a utilização de alglucosidase alfa em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade na função reprodutora (ver secção 5.3). Myozyme não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher requiera tratamento com alglucosidase alfa.

Amamentação

Dados limitados sugerem que a alglucosidase alfa é excretada no leite materno em concentrações muito baixas. Não se prevê nenhum efeito clínico num lactente amamentado devido à baixa transferência pelo leite materno e à fraca biodisponibilidade. A amamentação durante o tratamento com Myozyme pode, por conseguinte, ser considerada. Como medida de precaução, a interrupção da amamentação durante as primeiras 24 horas após o tratamento pode ser considerada.

Fertilidade

Existem dados clínicos demasiado limitados sobre os efeitos da alglucosidase alfa na fertilidade para avaliar o seu impacto. Os dados pré-clínicos não revelaram quaisquer resultados adversos significativos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Dado que tonturas, sonolência, tremor e hipotensão foram notificados como reações associadas à perfusão, isto pode afetar a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas no dia da perfusão.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Início da doença de Pompe na infância

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

Doença de Pompe tardia

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

Quadro de reações adversas

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

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas (nível de termo preferido)		Reações adversas adicionais ⁴
		Doença de Pompe com início na infância ¹	Doença de Pompe de início tardio ²	Doença de Pompe com início na infância e tardio
Doenças do sistema imunitário	frequentes		Hipersensibilidade	
Perturbações do foro psiquiátrico	frequentes	Agitação		
	desconhecidas			Agitação Irrequietude
Doenças do sistema nervoso	frequentes	Tremor	Tonturas Parestesias Cefaleia ³	
	desconhecidas			Tremor Cefaleia Sonolência Síncope Sensação de ardor
Afeções oculares	desconhecidas			Conjuntivite
Cardiopatias	muito frequentes	Taquicardia		
	frequentes	Cianose		
	desconhecidas			Paragem cardíaca Bradicardia Taquicardia Cianose Palpitações
Vasculopatias	muito frequentes	Afrontamento		

	frequentes	Hipertensão Palidez	Afrontamento	
	desconhecidas			Hipertensão Hipotensão Vasoconstrição Palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	muito frequentes	Taquipneia Tosse		
	frequentes		Aperto na garganta	
	desconhecidas			Paragem respiratória Apneia Dificuldade respiratória Asma Broncospasmo Sibilos Edema faríngeo Dispneia Taquipneia Aperto na garganta Irritação na garganta Estridor Tosse Hipoxia
Doenças gastrointestinais	muito frequentes	Vômito		
	frequentes	Esforços para vomitar Náuseas	Diarreia Vômito Náuseas ³	
	desconhecidas			Dor abdominal Vontade de vomitar Dispepsia Disfagia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	muito frequentes	Urticária Erupção cutânea		
	frequentes	Eritema Erupção máculopapulosa Erupção maculosa Erupção papulosa Prurido	Urticária Erupção papular Prurido Hiperidrose	

	desconhecidas			Edema periorbital Livedo reticularis Aumento do Lacrimação Erupção cutânea Eritema Hiperidrose Eritema Palmar Descoloração transitória da pele Bolhas
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	frequentes		Espasmos musculares Fasciculação e fibrilhação muscular Mialgia	
	desconhecidas			Artralgia
Doenças renais e urinárias	desconhecidas			Síndrome nefrótica Proteinúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	muito frequentes	Pirexia		
	frequentes	Irritabilidade Arrepios	Pirexia Mal-estar torácico Edema periférico Tumefação local Fadiga ³ Sensação de calor	

	desconhecidas			Dor torácica Edema facial Sensação de calor Pirexia Arrepios Mal-estar torácico Irritabilidade Extremidades frias Astenia Mal-estar geral Sensação de frio Dor no local de perfusão Reação no local da perfusão Inchaço no local da perfusão Endurecimento no local da perfusão Extravasamento no local da perfusão Eritema no local de perfusão Urticária no local de perfusão Prurido no local de perfusão
Exames complementares de diagnóstico	muito frequentes	Saturação de oxigénio diminuída		
	frequentes	Frequência cardíaca aumentada Tensão arterial aumentada Temperatura corporal aumentada	Tensão arterial aumentada	
	desconhecidas			Diminuição da Saturação de oxigénio Frequência cardíaca aumentada Diminuição da pressão arterial

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

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

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Nos ensaios clínicos foram utilizadas doses até 40 mg/kg de peso corporal. É mais provável a ocorrência de RAP com doses elevadas ou taxa de perfusão acima do recomendado (ver secção 4.4).

Sintomas e sinais

Foram observadas RAP, incluindo:

- cianose, taquicardia, palpitações,
- hipoxia, dispneia, tosse,
- tonturas, cefaleia, disgeusia,
- hipertensão, rubor,
- edema da língua, vômitos, diarreia, náuseas,
- dor torácica, desconforto torácico, aperto na garganta, pirexia, arrepios, sensação de frio, eritema no local de perfusão,
- mialgia,
- eritema.

Administração

No caso de overdose, a taxa de perfusão deve ser reduzida ou a perfusão deve ser momentaneamente interrompida. Não há nenhum antídoto conhecido para overdose por alglucosidase alfa. O doente deve ser monitorizado para quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e, se necessário, deve ser administrado tratamento sintomático adequado imediatamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Doença de Pompe

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

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

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

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

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

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

Os doentes com doença de Pompe tardia apresentam uma miopatia progressiva, predominantemente dos músculos proximais nas cinturas escapular e pélvica e graus variáveis de envolvimento respiratório o que acaba por levar a uma incapacidade profunda e/ou à necessidade de recorrer a ventilação assistida. A evolução da progressão da doença é bastante variável e imprevisível; alguns doentes apresentam uma rápida deterioração na função dos músculos esqueléticos e respiratórios resultando na perda de mobilidade e insuficiência respiratória enquanto noutros se verifica uma progressão menos rápida e ainda um outro grupo que apresenta uma dissociação na progressão do envolvimento dos músculos esqueléticos e respiratórios.

Mecanismo de ação

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

Eficácia e segurança clínicas

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

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

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

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

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

Doentes Tratados	Comparador Histórico de Referência	Objetivo	Taxa de Risco do Efeito do Tratamento	Intervalo de Confiança de 95%	Valor p
N=18	N=42	Sobrevivência	0,05	(0,015- 0,147)	<0,0001
Nota: Os resultados são de uma análise de regressão de riscos proporcionais Cox que inclui o tratamento como um covariável de tempo, e também inclui a idade de diagnóstico e a idade aquando do início dos sintomas. Os doentes tinham 6 meses de idade ou menos no início do tratamento. Os doentes no grupo histórico não tratado nasceram em 1993 ou posteriormente.					

Os índices ecocardiográficos de cardiomiopatia registaram melhoria no decréscimo da massa do ventrículo esquerdo (LVM). Ao fim de 52 semanas de tratamento, a LVM diminuiu em relação à linha base em todos os 14 doentes com dados disponíveis e estava dentro de limites normais em 3 de

14 doentes. Ao fim do primeiro ano (64 até 130 semanas) de tratamento, a LVM diminuiu ainda mais em 8 doentes. Às 104 semanas de tratamento, estavam disponíveis avaliações da LVM para 8 doentes, das quais 5 tinham descido para dentro de limites normais.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Indução de tolerância imunológica na IOPD

O uso de ITI e alglucosidase alfa foi avaliado num ensaio clínico e numa revisão retrospectiva de doentes *naïves* à TSE no início do tratamento e num ensaio clínico de doentes que já estavam a receber alglucosidase alfa no momento do início da ITI.

Uma revisão retrospectiva no Duke Center identificou 21 doentes com IOPD CRIM-negativos, dos quais 19 eram TSE *naïve* no momento do início da ITI. Dos 21 doentes, 16 sobreviveram até o final deste estudo, com um tempo mediano desde o início da TSE até a última avaliação de 44,6 meses (intervalo: 5,7 a 105,47); cinco doentes morreram devido a insuficiência respiratória e progressão da doença, todos *naïve* para TSE no início do tratamento com TSE + ITI. Os doentes mais jovens diagnosticados e tratados precocemente e que receberam ITI concomitantemente ao início da ERT apresentaram uma tendência para melhor taxa de sobrevivência do que os doentes tratados mais tarde com regime semelhante. Os dados do estudo demonstraram que a ITI profilática evita ou reduz a ocorrência de anticorpos contra a alglucosidase alfa ao longo do tempo, o que pode manter o benefício clínico da TSE e melhorar a sobrevida em doentes com IOPD CRIM-negativo.

Doença de Pompe tardia; ensaio clínico central

A segurança e a eficácia de Myozyme foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em 90 doentes com doença de Pompe de início tardio com idades compreendidas entre os 10 e os 70 anos no início do tratamento, e que nunca haviam feito terapêutica enzimática de substituição. Os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1 e receberam 20 mg/kg Myozyme (n=60) ou placebo (n=30) uma vez a cada duas semanas durante 78 semanas (18 meses).

As avaliações coprimárias dos resultados de eficácia foram a distância percorrida (metros) em 6 minutos (teste de caminhada de 6 minutos, 6MWT) e % de CVF (capacidade vital forçada) prevista na posição sentada. Ao fim de 78 semanas, os doentes tratados com Myozyme apresentaram melhoria na distância caminhada conforme medido pelo teste 6MWT e estabilização da função pulmonar conforme medido pela % de CVF prevista comparativamente com doentes tratados com placebo. A distância caminhada em 6 minutos aumentou numa mediana de 15,0 metros para doentes tratados com Myozyme e diminuiu numa mediana de 7,5 metros para doentes tratados com placebo, indicando um efeito estatisticamente significativo do tratamento com Myozyme quando comparado com o placebo (p=0,0283). A % de CVF prevista registou uma alteração numa mediana de 0,0 para doentes tratados com Myozyme e diminuiu numa mediana de 3% para doentes tratados com placebo, indicando um efeito estatisticamente significativo do tratamento (p=0,0026). Os resultados são apresentados no Quadro 4.

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

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
Distância do teste de caminhada de 6 minutos (metros)			
Linha de base pré-tratamento	Média ± d.p. Mediana	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Semana 78/Última observação	Média ± d.p. Mediana	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Alteração relativamente à linha de base para a semana 78/Última observação*	Média ± d.p. Mediana	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Teste Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0283	
Capacidade vital forçada (Percentagem do normal previsto)			
Linha de base pré-tratamento	Média ± d.p. Mediana	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0

Semana 78/Última observação	Média ± d.p. Mediana	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Alteração relativamente à linha de base para a semana 78/Última observação*	Média ± d.p. Mediana	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Teste Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0026	
*Um doente, sobre o qual não existiam informações posteriores à linha de base, foi excluído das análises.			

Doença de Pompe tardia; outros ensaios clínicos e análises

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

- Um ensaio clínico na Holanda incluiu 102 doentes de início tardio com um período médio de seguimento de 5 anos (60 meses)
- Um ensaio clínico em Itália incluiu 74 doentes de início tardio, com um seguimento de até 48 meses.
- Um ensaio clínico na Alemanha incluiu 38 doentes de início tardio, com um seguimento de 36 meses.
- Um ensaio clínico na Holanda incluiu 69 doentes de início tardio, com um período médio de seguimento de 23 meses.

Estes quatro ensaios clínicos com Myozyme sugeriram a estabilização ou melhoria da função motora e estabilização da função pulmonar até 5 anos no ensaio clínico conduzido na Holanda em 102 doentes de início tardio.

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

Foi confirmada até 5 anos a melhoria na força muscular no estudo conduzido na Holanda com 102 doentes de início tardio.

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

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

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

Doença de Pompe tardia; resultados notificados pelo doente

Um inquérito sobre doença de Pompe da *International Pompe Association (IPA) / Erasmus Medical Center* (Holanda) avaliou o impacto do Myozyme em doentes com diferentes resultados recolhidos anualmente:

- O Myozyme reduziu significativamente o risco de se tornar dependente de uma cadeira de rodas: em nenhum momento durante o seguimento, a dependência da cadeira de rodas foi menos provável em doentes DPTI tratados do que em doentes não tratados (taxa de risco: 0,36; IC de 95%: 0,17, 0,75 num estudo de 198 doentes elegíveis com seguimento médio de 5 anos). Não foi demonstrado neste estudo nenhum efeito no suporte respiratório.
- Após 3 anos de tratamento com Myozyme em 163 doentes adultos, a pontuação média da Escala de Gravidade da Fadiga (EGF) melhorou significativamente em 0,13 pontos por ano ($p < 0,001$), indicando que neste estudo o tratamento ajudou a reduzir a fadiga. Antes do tratamento com Myozyme (seguimento médio de 4 anos), a pontuação média da EGF era estável em aproximadamente 5,3 pontos.
- Myozyme proporcionou melhorias e estabilização na qualidade de vida relacionada com a saúde e participação em 174 doentes adultos com um período de seguimento médio de 4 anos (intervalo 0,5-8), tanto antes como durante o tratamento.
 - Após o declínio antes do tratamento (-0,73 pontos de pontuação por ano (pp/a); IC de 95%: -1,07, -0,39), a medida do Resumo do Componente Físico da pesquisa notificada pelo doente SF36 melhorou nos primeiros 2 anos de tratamento com Myozyme (1,49 pp/a; IC de 95%: 0,76, 2,21) e permaneceu estável depois disso.
 - Após o declínio antes do tratamento (-0,49 pp/ano; IC 95%: -0,64, -0,34), a Escala de Handicap de Rotterdam (RHS) estabilizou sob Myozyme (-0,02 pp/ano; IC 95%: -0,17, 0,13).

Finalmente, no estudo prospetivo de 5 anos conduzido na Holanda com 102 doentes adultos com DPIT, o impacto do tratamento com Myozyme nas atividades da vida diária foi medido pela escala *Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT)*. Em comparação com a linha de base, a pontuação R-PACT melhorou 3,6 pontos percentuais ($p = 0,004$) nos 5 anos de tratamento, mostrando benefício do Myozyme nesses doentes.

Registo de Pompe

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Início da doença de Pompe na infância

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

Distribuição e eliminação

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

ambos os grupos de dose com uma ligeira variabilidade interindividual de 15% e 11%, respetivamente. A média do tempo de semivida plasmático ($t_{1/2}$) foi 2,75 horas para os dois grupos de dose.

Linearidade/não linearidade

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

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

Doença de Pompe tardia

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

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

Distribuição e eliminação

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

A administração de 40 mg/kg de Myozyme por via intravenosa, a cada dois dias, em murganhos com coadministração de difenidramina durante o período de organogênese, através da lactação, produziu um aumento da mortalidade da descendência durante o período de lactação. Não houve outros efeitos em qualquer parâmetro avaliado, incluindo observações clínicas ou ganho de peso corporal em crias de geração F1. Além disso, não houve qualquer efeito sobre a maturação sexual, aprendizagem ou memória, ou sobre a capacidade de produzir outra geração para os murganhos da geração F1.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

Utilização de uma técnica asséptica

Reconstituição

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

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

Diluição

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25,
1105 BP Amsterdam,
Países Baixos

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

EU/1/06/333/001-003

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

Data da primeira autorização: 29 de março de 2006

Data da última renovação: 21 de fevereiro de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Genzyme Corporation, 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Estados Unidos

Genzyme Flanders, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Bélgica

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos

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

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

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

O Titular de AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde a alglucosidase alfa está comercializada, todos os profissionais de saúde que se espera que prescrevam, dispensem e administrem alglucosidase alfa, recebam o seguinte pacote educacional, a ser divulgado através de organismos profissionais:

- Pacote de informações de segurança para profissionais de saúde
- Guia de perfusão no domicílio para profissionais de saúde

O Pacote de Informações de Segurança (PIS) para profissionais de saúde inclui os seguintes elementos-chave:

- Material educacional que providencia apoio aos profissionais de saúde na gestão das seguintes questões de segurança: Reações associadas à perfusão, incluindo reações de hipersensibilidade e anafiláticas, com ou sem desenvolvimento de anticorpos IgG e IgE; reações imunomediadas e imunogenicidade conducente à perda de resposta (títulos elevados e sustentados de anticorpos IgG e/ou anticorpos neutralizantes);
- Recomendações para testagem:
 - Recomenda-se fortemente a recolha de amostras de soro antes da primeira perfusão (*baseline*).
 - Os títulos de anticorpos de imunoglobulina G (IgG) devem ser monitorizados regularmente e deve ser considerada a realização de testes de anticorpos antifármaco IgG se os doentes não responderem à terapêutica.
 - Os doentes tratados podem ser submetidos a testes para deteção de anticorpos inibitórios se registarem uma diminuição do benefício clínico, apesar da continuação do tratamento com Myozyme.
 - Os testes imunológicos orientados para eventos adversos, incluindo anticorpos antifármaco IgG e Imunoglobulina E (IgE), devem ser considerados para os doentes com risco de reação alérgica.
 - Os testes imunológicos orientados para os eventos adversos devem também ser considerados em doentes que apresentem reações associadas à perfusão (RAP) moderadas/graves ou recorrentes, sugestivas de reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas.
- Aspectos práticos do serviço de testagem e informações de contacto
 - Descrição dos serviços de testagem: testes disponíveis, indicação para a testagem, tipo de amostra, frequência de testagem, tempo de recolha.
 - Procedimento para a testagem: diagrama que resume os principais passos para os profissionais de saúde que solicitam serviços de testagem especializados.

O guia de perfusão no domicílio para os profissionais de saúde contém as seguintes informações de segurança essenciais para apoiar os profissionais de saúde (que prescrevem e/ou administram Myozyme) na gestão de doentes que recebem Myozyme em casa:

- Informações para os Profissionais de Saúde que prescrevem Myozyme:

- Requisitos e organização da perfusão no domicílio, incluindo equipamento, pré-tratamento e tratamentos de emergência
- Critérios para determinar a elegibilidade para perfusão no domicílio

- Informações para os Profissionais de Saúde que administram Myozyme:

- Avaliação médica do doente antes da administração da perfusão no domicílio
- Requisitos e organização da perfusão no domicílio, incluindo equipamento, pré-tratamento e tratamentos de emergência
- Detalhes acerca da preparação e administração de Myozyme, incluindo todas as etapas de preparação, reconstituição, diluição e administração
- Informações sobre sinais e sintomas relacionados com reações associadas à perfusão e ações recomendadas para a gestão das reações adversas a medicamentos (RAM), quando ocorrem sintomas.

Guia de perfusão no domicílio para doentes/cuidadores

O guia do doente/cuidador contém as seguintes informações importantes de segurança:

- Informações sobre sinais e sintomas relacionados com RAP e ações recomendadas para a gestão das RAM quando os sintomas ocorrem.
- Um diário de perfusão que pode ser utilizado para registrar as perfusões e documentar quaisquer RAP relacionadas com o medicamento, incluindo reações de hipersensibilidade do tipo alérgico antes, durante ou após a perfusão.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

Cada frasco contém 50 mg de alglucosidase alfa

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Manitol (E421)

Fosfato de sódio di-hidrogenado monoidratado (E339)

Fosfato dissódico heptaidratado (E339)

Polissorbato 80 (E433)

Ver folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis

pó para concentrado para solução para perfusão.

10 frascos para injetáveis

pó para concentrado para solução para perfusão.

25 frascos para injetáveis

pó para concentrado para solução para perfusão.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Todo o produto não utilizado deve ser eliminado.

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

RÓTULO DO FRASCO

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

Myozyme 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Alglucosidase alfa

Via intravenosa após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg

6. OUTRAS

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

Sanofi B.V.-NL

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Myozyme e para que é utilizado

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

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

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

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

Não utilize Myozyme:

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

Advertências e precauções

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

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

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

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

Outros medicamentos e Myozyme

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

Há uma experiência limitada de utilização de Myozyme em mulheres grávidas. Myozyme não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja estritamente necessário. Informe o seu médico se estiver a amamentar. Há uma experiência limitada que sugere que o Myozyme passa para o leite materno humano em quantidades muito pequenas. Não são expectáveis efeitos no bebé amamentado. Por conseguinte, a amamentação pode ser considerada durante o tratamento. No entanto, pode discutir com o seu médico se deve interromper a amamentação como medida de precaução durante as primeiras 24 horas após cada dose de Myozyme. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tenha cuidado quando conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas pouco tempo após a perfusão de Myozyme, porque pode ter tonturas, sonolência, tremores e/ou pressão arterial baixa.

Myozyme contém sódio

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

3. Como é administrado Myozyme

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

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

Perfusão no domicílio

O seu médico pode considerar a possibilidade de efetuar a perfusão de Myozyme em casa, se for seguro e conveniente fazê-lo. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis durante uma perfusão de Myozyme, o profissional de saúde que o auxilia pode interromper a perfusão e iniciar o tratamento médico adequado.

Utilização em crianças e adolescentes

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

Instruções para uma utilização correta

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

Se lhe for administrado mais Myozyme do que deveria

Se lhe for administrado Myozyme em doses mais elevadas ou a uma taxa de perfusão superior do que o recomendado, poderá ter reações associadas à perfusão. Essas reações podem incluir sintomas como:

- pele e lábios azulados devido à falta de oxigenação dos tecidos corporais, frequência cardíaca aumentada, palpitações,
- dificuldade na respiração, tosse,

- tonturas, dores de cabeça, alteração no paladar,
- pressão arterial elevada, rubor quente,
- inchaço da língua, vômitos, diarreia, sensação de enjoo (náuseas),
- dor no peito, desconforto no peito, aperto na garganta, febre, arrepios, sensação de frio, vermelhidão no local da perfusão,
- dor muscular,
- vermelhidão na pele.

Se tiver uma reação assim, informe seu médico imediatamente (ver secção 2). A taxa da sua perfusão será reduzida ou a perfusão será interrompida e, se necessário, poderá receber um tratamento corretivo.

Caso se tenha esquecido de utilizar Myozyme

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

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

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Palidez
- Aumento da tensão arterial ou tensão arterial alta
- Descoloração azulada da pele
- Arrepios
- Agitação
- Tremores
- Dor de cabeça
- Formigueiro

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

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

- Inchaço à volta dos olhos
- Asma
- Sons anormais na respiração, incluindo um som sibilante (agudo)
- Dificuldade em respirar (incluindo falta de ar)
- Extremidades frias (p. ex. mãos, pés)
- Tensão arterial baixa ou diminuída
- Estreitamento dos vasos sanguíneos que irá provocar uma diminuição do fluxo sanguíneo
- Súbita broncoconstrição limitando o ar que entra e sai dos pulmões (brôncoespasmo)
- Sensação de calor
- Sensação de frio
- Sensação de mal-estar geral
- Fraqueza
- Sonolência
- Desmaio
- Sensação de ardor
- Aumento da transpiração
- Olhos lacrimejantes
- Pele manchada
- Irrequietude
- Respiração com sibilos
- Irritação na garganta
- Falta de oxigénio nos tecidos corporais
- Diminuição do ritmo cardíaco
- Paragem cardíaca
- Batimento cardíaco forte que pode ser rápido ou irregular (palpitações)
- Dor no peito (não é dor no coração)
- Inflamação da membrana que cobre o globo ocular e a pálpebra
- Dor abdominal
- Indigestão
- Dificuldade a engolir
- Dor nas articulações
- Suspensão temporária ou paragem respiratória repentina
- Perda de proteínas na urina
- Síndrome nefrótica: inchaço dos membros inferiores, inchaço generalizado e perda de proteínas na urina

- Inchaço e espessamento da pele no local da perfusão no caso de dispersão do produto para fora dos vasos sanguíneos
- Vermelhidão das palmas das mãos
- Descoloração transitória da pele
- Vermelhidão no local da perfusão
- Urticária (erupção cutânea) no local da perfusão
- Comichão no local da perfusão
- Bolhas

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

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

5. Como conservar Myozyme

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

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

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Myozyme

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

Qual o aspeto de Myozyme e conteúdo da embalagem

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

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

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

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

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

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

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233086 111

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Sverige

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

Italia

Sanofi, S.r.l.
Tel: 800536389

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

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

Instruções de utilização – reconstituição, diluição e administração

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

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

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

Utilização de uma técnica asséptica

• Reconstituição

Reconstitua cada frasco para injetáveis de Myozyme de 50 mg com 10,3 ml de água para injetáveis, utilizando uma seringa cujo diâmetro da agulha não seja superior ao calibre 20. Adicione a água para injetáveis lentamente, gota a gota, contra a parede do frasco e não diretamente sobre o bolo liofilizado. Balançar e rolar muito suavemente cada frasco. Não inverter, girar ou agitar o frasco. O volume reconstituído é de 10,5 ml, contendo 5 mg de enzima/ml, e apresenta-se sob a forma de solução límpida e sem cor, ou com uma cor amarela muito suave, que poderá conter partículas sob a forma de minúsculos fios brancos ou fibras translúcidas. Proceda a uma inspeção imediata da solução reconstituída em cada frasco para injetáveis em busca da presença de matéria particulada e descoloração. Caso seja detetada a presença de partículas estranhas diferentes das acima referidas ou se a solução se apresentar descolorada, não use a solução. O pH da solução reconstituída é aproximadamente de 6,2.

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

• Diluição

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

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

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

• Administração

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

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

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