

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**50 mg**

**MYOZYME® Polvo liofilizado**

Para infusión intravenosa

**ALGLUCOSIDASA ALFA**

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco contiene polvo liofilizado para reconstituir:

Ingrediente activo: Alglucosidasa alfa, 52,5 mg

**Excipientes:**

Manitol

Polisorbato 80

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado

Fosfato de sodio monobásico monohidratado

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

**CLASIFICACIÓN DEL PRODUCTO**

Código ATC: A16AB07, alglucosidasa alfa (anatómico – terapéutico – químico)

**INDICACIONES**

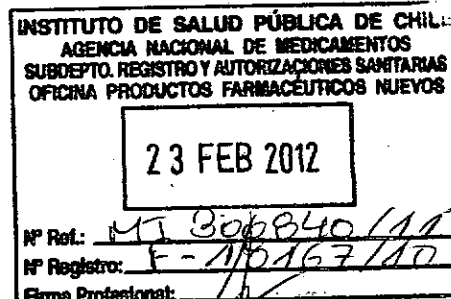
Myozyme está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (Déficit de alfa glucosidasa ácida).

En pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, la evidencia de eficacia es limitada.

**CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Propiedades farmacodinámicas**

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

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



**FOLLETO DE INFORMACION**  
**AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**50 mg**

**Propiedades farmacocinéticas**

En el estudio piloto AGLU01602, se evaluó la farmacocinética de la alglucosidasa alfa en 15 pacientes. La edad de estos pacientes osciló entre 1 y 7 meses a la fecha de recibir la primera infusión de 20 mg/kg ó 40 mg/kg (como una infusión de aproximadamente 4 a 6,5 horas) de alglucosidasa alfa cada 2 semanas. La concentración plasmática de alglucosidasa alfa se determinó a través de un ensayo de su actividad, utilizando un sustrato artificial. La exposición sistémica fue aproximadamente proporcional a la dosis entre las dosis de 20 y 40 mg/kg.

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

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

Se evaluó la farmacocinética de alglucosidasa alfa en 5 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (edad: entre 5 y 15 años). Estos pacientes recibieron una infusión de 20 mg/kg de alglucosidasa alfa cada 2 semanas. No se observaron diferencias al comparar el perfil farmacocinético de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con respecto al de los pacientes de inicio infantil.

Se estudió la farmacocinética de alglucosidasa alfa en un estudio aleatorio, doble ciego, placebo controlado en 32 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con edades entre 21 y 70 años que recibieron 20 mg/Kg de alglucosidasa alfa una vez cada dos semanas. El AUC y la C<sub>máx.</sub> fueron similares en las semanas 0, 12 y 52, indicando que la farmacocinética de la alglucosidasa alfa no depende del tiempo. (tabla 1)

Tabla 1: Farmacocinética de la alglucosidasa alfa después de una única dosis y después de 12 y 52 semanas de tratamiento

<u>Parámetro</u>	<u>Semana 0</u>	<u>Semana 12</u>	<u>Semana 52</u>
<u>C<sub>máx.</sub> (µg/mL)</u>	<u>385 ± 106</u>	<u>349 ± 79</u>	<u>370 ± 88</u>
<u>AUC<sub>∞</sub> (µg•h/mL)</u>	<u>2.672 ± 1.140</u>	<u>2.387 ± 555</u>	<u>2.700 ± 1.000</u>
<u>Cl (mL/h/kg)</u>	<u>8,1 ± 1,8</u>	<u>8,9 ± 2,3</u>	<u>8,2 ± 2,4</u>
<u>V<sub>ss</sub> (mL/kg)</u>	<u>904 ± 1158</u>	<u>919 ± 1154</u>	<u>896 ± 1.154</u>
<u>Semivida efectiva (h)</u>	<u>2,4 ± 0,4</u>	<u>2,4 ± 0,3</u>	<u>2,5 ± 0,4</u>

**FOLLETO DE INFORMACION**  
**AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**50 mg**

En la semana 52 de administración la concentración plasmática - tiempo (AUC) estimada (2710 µg·h/mL), la concentración plasmática máxima (C<sub>máx.</sub>) estimada (370 µg·h/mL) y el clearance (639 mL/h) estimado fueron determinados en estado de equilibrio (steady-state).

El promedio de Clearance mayor (42%) fue observado en la semana 52 en 4 de 5 pacientes que arrojaron resultados positivos para anticuerpos que inhiben la absorción celular de la enzima en un ensayo in vitro.

La farmacocinética en 4 de estos 5 individuos a través del tiempo indicaron un aumento del clearance con aumento en la titulación de IgG.

Una condición positiva de anticuerpos inhibitorios se correlacionó con un nivel más alto de titulación de IgG en los pacientes que recibieron alglucosidasa alfa. No hubo relación aparente entre inhibición y eficacia.

**Posología y método de administración**

Se recomienda una posología de alglucosidasa alfa de 20 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas administrada en forma de infusión intravenosa.

Las infusiones se deben administrar de modo incremental. Se recomienda comenzar la infusión a una velocidad inicial de 1 mg/kg/hora y aumentarla gradualmente en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos hasta alcanzar una velocidad máxima de 7 mg/kg/hora si no se observan indicios de reacciones relacionadas con la infusión. La velocidad de infusión se puede disminuir y/o interrumpir temporalmente la administración en caso de que se presenten reacciones a la misma.

La seguridad y eficacia de alglucosidasa alfa se evaluó principalmente en niños cuyas edades variaban de lactantes a adolescentes.

Los estudios clínicos de Myozyme completados hasta la fecha no incluyeron sujetos igual o mayor a 65 años para evaluar la seguridad y eficacia de alglucosidasa alfa en esta población

**Vía de administración**

Infusión intravenosa (IV).

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad (reacción anafiláctica) potencialmente mortal al principio activo o alguno de los componentes cuando la reexposición no sea eficaz.

**FOLLETO DE INFORMACION**  
**AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**50 mg**

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO****Advertencias****Reacciones de hipersensibilidad**

Durante la infusión de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil y tardío, se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, inclusive reacciones anafilácticas potencialmente mortales algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Durante la infusión de alglucosidasa alfa un bajo número de pacientes sufrió shock anafiláctico y/o paro cardiaco que requirió medidas de reanimación cardiopulmonar.

Ante reacciones graves de hipersensibilidad o anafilácticas se debe considerar la interrupción inmediata de alglucosidasa alfa y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado. Dada la posibilidad que se produzcan reacciones graves a la infusión de alglucosidasa alfa, se deberá contar con las medidas necesarias de apoyo médico, incluyendo equipo de resucitación cardiopulmonar especialmente para el caso de pacientes con hipertrofia cardiaca y pacientes con significativo compromiso de la función respiratoria.

**Reacciones relacionadas con la infusión**

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa en dos estudios clínicos de enfermedad de Pompe de inicio infantil de 52 semanas de duración. En estudio clínico aleatorio, doble ciego, placebo controlado en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, el 28% de los pacientes en tratamiento con alglucosidasa alfa presentaron reacciones asociadas con la infusión.

Las reacciones relacionadas con la infusión de alglucosidasa alfa pueden ocurrir en cualquier momento, durante y dentro de unas pocas horas después de la infusión, siendo más factible que se produzcan cuando se utilizan velocidades de infusión elevadas. La mayoría de las reacciones se evaluaron como leves a moderadas; algunas reacciones fueron graves. Algunos pacientes fueron tratados previamente con agentes antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoides. Las reacciones relacionadas con la infusión pueden ocurrir incluso después de recibir antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoides. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, a pesar de utilizar un tratamiento previo, los síntomas podrían mejorar mediante la disminución de la velocidad de infusión, interrupción temporal de la misma y/o administración de agentes antihistamínicos y/o antipiréticos. Ante reacciones graves se debe considerar la interrupción inmediata de alglucosidasa alfa y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado incluyendo equipo de resucitación cardiopulmonar. Los pacientes que han experimentado reacciones relacionadas con la infusión se deben tratar con precaución al volver a administrar alglucosidasa alfa.

**PRECAUCIONES****Generales**

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

**FOLLETO DE INFORMACION**  
**AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**50 mg**

**Inmunogenicidad**

En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG a alglucosidasa alfa, generalmente dentro de los 3 meses de tratamiento. Los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil tratados con dosis más altas de alglucosidasa alfa tendieron a desarrollar una respuesta de anticuerpos más robusta y padecieron un mayor número de reacciones relacionadas con la infusión. No parece existir una correlación entre el inicio de las reacciones relacionadas con la infusión y el tiempo de formación de anticuerpos.

Algunos de los pacientes con enfermedad de inicio en la infancia y pacientes de inicio tardío con IgG positivo quienes fueron evaluados en relación a la presencia de anticuerpos inhibitorios arrojaron resultados positivos para la inhibición de la actividad enzimática y/o en las pruebas in vitro.

No se conoce la relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos inhibitorios en pacientes tratados con alglucosidasa alfa.

Sin embargo, la presencia de material inmunológico con reactividad cruzada (CRIM) negativo en infantes (Por ejemplo, pacientes en los que no se detectó proteína endógena GAA mediante análisis Western blot) han mostrado disminución de efectos clínicos en presencia de altos valores de anticuerpos IgG con actividad inhibitoria.

Se recomienda controlar periódicamente la formación de anticuerpos IgG en los pacientes. No está totalmente claro el efecto en el desarrollo de anticuerpos sobre la eficacia a largo plazo de alglucosidasa alfa. Se ha observado que varios pacientes, incluyendo aquellos negativos para la presencia de material inmunológico con reactividad cruzada (CRIM) desarrollan títulos elevados y sostenidos de anticuerpos anti-alglucosidasa alfa. Se supone que la causa de respuestas clínicas pobres en algunos de estos pacientes, es multifactorial.

En un bajo número de pacientes quienes arrojaron resultados positivos a anticuerpos IgE específicos para alglucosidasa alfa se presentaron reacciones anafilácticas. Se realizaron ensayos de rutina para evaluar las reacciones relacionadas con la infusión sugerentes de reacciones de hipersensibilidad. Algunos pacientes han sido satisfactoriamente recuperados usando una velocidad de infusión más lenta y/o dosis iniciales más bajas y continuaron recibiendo tratamiento con alglucosidasa alfa bajo una continua supervisión clínica.

Reacciones cutáneas severas posiblemente de tipo inmunes han sido reportadas con alglucosidasa alfa incluyendo lesiones a la piel de tipo ulcerativas y necrosantes. La biopsia de piel en un paciente demostró deposición de anticuerpos anti- alglucosidasa alfa (anti rhGAA) en la lesión. Se observó síndrome nefrótico en unos pocos pacientes tratados con alglucosidasa alfa y quienes presentaban altos niveles de anticuerpos IgG ( $\geq 102,400$ ). En estos pacientes la biopsia renal fue consistente con la deposición de complejo inmune. Los pacientes mejoraron su condición luego de la interrupción del tratamiento. De acuerdo a esto, se recomienda realizar en forma periódica análisis de orina entre los pacientes con altos niveles de anticuerpos IgG.

Los pacientes debieran ser monitoreados en sus signos y síntomas relativos a reacciones mediadas por el complejo inmune sistémico abarcando piel y otros órganos mientras reciben alglucosidasa alfa. Si ocurren reacciones inmunes, debiera considerarse discontinuar la administración de alglucosidasa alfa e iniciar un tratamiento médico apropiado. Los riesgos y beneficios de una readministración de alglucosidasa alfa luego de una reacción inmune deben ser considerados. Algunos pacientes han sido satisfactoriamente recuperados y han continuado recibiendo alglucosidasa alfa bajo una continua supervisión clínica.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**50 mg**

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

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

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

**Falla cardiorrespiratoria aguda**

Se observó falla cardiorrespiratoria aguda que requirió intubación y soporte inotrópico, en un paciente con enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardíaca primaria, posiblemente relacionada con la sobrecarga de líquidos durante la administración de alglucosidasa alfa. Este paciente requirió intubación y apoyo inotrópico después de la infusión de alglucosidasa alfa.

Los pacientes con enfermedad aguda al momento de la infusión de Myozyme, pueden estar en mayor riesgo de experimentar falla cardiorrespiratoria aguda.

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

Se sugiere monitorear periódicamente la formación de anticuerpos IgG en estos pacientes. En aquellos pacientes que padecieron reacciones relacionadas con la infusión que sugieren hipersensibilidad, puede evaluarse la formación de anticuerpos IgE a la alglucosidasa alfa.

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

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

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

**Interacciones**

**Fármaco/Fármaco**

No se han realizado estudios con alglucosidasa alfa respecto a interacciones con otros fármacos.

**Fármaco/Alimentos**

Las interacciones con alimentos y bebidas son poco probables.

**Incompatibilidades farmacéuticas**

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

**Ensayos de fármaco/laboratorio**

No se especifica ninguno

**Embarazo y lactancia**

**Embarazo**

Se realizó un estudio de reproducción en ratones gestantes utilizando dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis cada dos semanas recomendada para seres

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**50 mg**

humanos). Dicho estudio no reveló ninguna evidencia de pérdida de la fertilidad o desarrollo de toxicidad embrionofetal debido al uso de alglucosidasa alfa. En un estudio embrionofetal con conejos se observaron unos pocos casos de aborto y alumbramiento prematuro (4,3% y 3,2% sobre la incidencia total respectivamente).

No se han realizado estudios de alglucosidasa alfa en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la reacción que se obtendrá en seres humanos, alglucosidasa alfa sólo se debe usar durante el embarazo cuando sea claramente necesario.

**Trabajo de parto y alumbramiento**

No se especifica ninguno.

**Lactancia**

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

**REACCIONES ADVERSAS****Reacciones adversas al fármaco**

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

~~Muchas de las reacciones adversas asociadas con la infusión que requirieron intervención fueron aminoradas bajando la velocidad de infusión, deteniendo temporalmente la infusión y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos o esteroides.~~

**Enfermedad de Pompe de inicio tardío**

Las reacciones asociadas con la infusión fueron también las reacciones adversas al fármaco más comunes observados en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 90 pacientes con enfermedad de Pompe (de 10 a 70 años). Los pacientes fueron tratados con 20 mg/Kg de alglucosidasa alfa o placebo (randomizado en una proporción de 2:1) cada 2 semanas por 78 semanas. Las reacciones a la infusión ocurrieron en aproximadamente 28% de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa, comparado con un 23% en los pacientes tratados con placebo.

La severidad de la mayoría de estas reacciones fue de leve a moderada y se resolvieron espontáneamente. Reacciones a la infusión que fueron notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa incluyen dolor de cabeza, náuseas, mareos, urticaria, exantema,

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**50 mg**

dolor torácico, anafilaxia, vómito, hiperhidrosis, rubor y aumento de la presión arterial.

En 4 pacientes tratados con alglucosidasa alfa se notificaron reacciones adversas graves que incluyeron: angioedema molestias en el pecho, opresión en la garganta, dolor torácico no cardíaco y taquicardia supraventricular. Reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones anafilácticas mediadas por IgE.

Las reacciones adversas reportadas en al menos 2 pacientes (3%) tratados con alglucosidasa alfa se describen en la siguiente tabla 1:

Tabla 1: Resumen de reacciones adversas consideradas asociadas al tratamiento en al menos 3% de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa

Clasificación de Órganos y Sistemas Término principal	Pacientes tratados con Alglucosidasa alfa	Pacientes Placebo
	Número de pacientes <sup>1</sup> n (%)	Número de pacientes <sup>1</sup> n (%)
<b>Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración</b>		
Fatiga	3 (5,0)	4 (13,3)
Molestias en el pecho	4 (6,7)	1 (3,3)
Inflamación local	2 (3,3)	1 (3,3)
Pirexia	2 (3,3)	1 (3,3)
Edema periférico	2 (3,3)	0
Sensación de calor	2 (3,3)	0
<b>Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos.</b>		
Opresión en la garganta	2 (3,3)	0
<b>Desórdenes en el sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	5 (8,3)	6 (20,0)
Mareos	4 (6,7)	2 (6,7)
Parestesia	2 (3,3)	1 (3,3)
<b>Desórdenes del tejido dérmico y subcutáneo</b>		
Urticaria	5 (8,3)	0
Hiperhidrosis	5 (8,3)	0
Pruritus	2 (3,3)	0
Rash Papular	2 (3,3)	0
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>		
Nauseas	5 (8,3)	3 (10,0)
Vómitos	3 (5,0)	0



**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**50 mg**

Diarrea	2(3.3)	1(3.3)
<b>Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Contracciones musculares	4(6.7)	1(3.3)
Miálgia	3(5.0)	1(3.3)
Espasmos musculares	2(3.3)	1(3.3)
<b>Desórdenes del sistema inmune</b>		
Hipersensibilidad	2(3.3)	0
<b>Desórdenes vasculares</b>		
Rubefacción	3(5.0)	0
<b>Investigaciones</b>		
Aumento de la presión sanguínea	3(5.0)	0

Porcentajes basados sobre el número total de pacientes tratados en el grupo de estudio. Un paciente experimentando más de 1 reacción adversa dentro del término preferido es catalogado como 1 dentro del término principal.

#### Reacciones graves al fármaco

Entre las reacciones adversas graves observadas con Myozyme, las más importantes fueron insuficiencia cardiopulmonar y reacciones anafilácticas. Se informó insuficiencia cardiopulmonar, posiblemente relacionada con sobrecarga de líquidos, en un caso de enfermedad de Pompe de inicio infantil, en el cual una hipertrofia cardíaca preexistente contribuyó posiblemente a la gravedad de la reacción.

#### Hipersensibilidad

Algunos de los aproximadamente 280 pacientes tratados con Myozyme padecieron reacciones de hipersensibilidad graves o importantes, inclusive un choque anafiláctico potencialmente mortal. Durante la infusión de Myozyme un paciente sufrió un choque anafiláctico que requirió medidas de reanimación cardiopulmonar. El choque anafiláctico consistió en broncoconstricción, hipotensión, cianosis, hipoxia, palidez y desaturación de oxígeno.

#### Experiencia post-comercialización

En pacientes tratados con alglucosidasa alfa se han reportado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad significativas. Algunos pacientes experimentaron reacciones anafilácticas con peligro de muerte, incluyendo shock anafiláctico. Algunas de estas reacciones fueron mediadas por IgE. Las reacciones se produjeron generalmente poco después del comienzo de la infusión. Los pacientes presentaron con una constelación de signos y síntomas, principalmente de naturaleza respiratoria, cardiovascular, edematosa y / o cutáneo. Dichas reacciones incluyeron broncoespasmo, sibilancias, paro respiratorio, insuficiencia respiratoria, apnea, estridor, disnea, disminución de la saturación de oxígeno, paro cardíaco, hipotensión, bradicardia, taquicardia, cianosis, vasoconstricción, rubor, dolor de pecho, malestar en el pecho, opresión en la garganta, angioedema, edema de faringe, edema facial, edema periférico, urticaria y erupción cutánea.

Estas reacciones fueron generalmente controladas con la interrupción temporal y / o suspensión de la infusión y con administración de antihistamínicos, corticosteroides, fluidos intravenosos y / o de oxígeno, cuando fuera clínicamente indicado. En algunos casos de reacción anafiláctica y paro cardíaco también se administró adrenalina y / o resucitación cardiopulmonar. La mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento con alglucosidasa alfa, algunos bajo supervisión

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**50 mg**

clínica estrecha. La detección temprana de los signos y síntomas de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas pueden ayudar con el tratamiento eficaz de los pacientes y para prevenir posibles resultados negativos significativos o irreversibles.

Además de las reacciones a la infusión de los ensayos clínicos y del programa de acceso amplio, las siguientes reacciones a la infusión se han informado de los registros mundiales después de la aprobación para comercialización, incluidos los programas clínicos en curso: conjuntivitis, edema local o periférico, dolor abdominal y artralgias. Otras reacciones adversas incluyeron proteinuria y síndrome nefrótico en pacientes con valores elevados de anticuerpos IgG ( $\geq 102.400$ ).

Con la administración de alglucosidasa alfa se han reportado reacciones cutáneas graves, posiblemente inmuno-mediadas. Dichas reacciones incluyen lesiones de piel y ulceroso-necrosantes. La biopsia de piel en un paciente demostró la deposición de anticuerpos anti-rhGAA en la lesión. El síndrome nefrótico fue observado en pocos pacientes Pompe tratados con alglucosidasa alfa y quienes presentaron valores elevados de anticuerpos IgG ( $\geq 102.400$ ). En estos pacientes la biopsia renal fue consistente con la deposición de complejo inmune. Los pacientes mejoraron luego de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, es recomendable realizar análisis urinarios periódicos en pacientes con valores elevados de anticuerpos IgG.

Durante el tratamiento con alglucosidasa alfa, pacientes deben ser controlados para detectar signos y síntomas de reacciones epiteliales y en otros órganos mediadas por complejos inmunes sistémicos. Si se presentaran dichas reacciones inmunes, debiera considerarse interrupción de la administración de alglucosidasa alfa, e iniciarse un tratamiento médico adecuado. Luego de una reacción inmune, deben evaluarse los riesgos y beneficios de la re-administración de alglucosidasa alfa. Algunos pacientes han sido exitosamente re-expuestos al fármaco y han seguido recibiendo alglucosidasa alfa, bajo una supervisión clínica muy controlada.

**SOBREDOSIS**

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

**PRESENTACIÓN****Presentaciones disponibles****Frasco de 50 mg**

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

**NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

**PRECAUCIONES DE CONSERVACIÓN**

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

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**  
**50 mg**

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

**CONDICIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN**

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

**RECONSTITUCIÓN, DILUCIÓN Y PREPARACIÓN**

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

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

Peso del paciente (kg) x dosis (mg/kg) = dosis para el paciente (en mg). Dosis del paciente (en mg) dividida por 50 mg/frasco = cantidad de frascos a reconstituir. Si la cantidad de frascos incluye una fracción, se deberá redondear al número entero superior.

Ejemplo: Peso del paciente (16 kg) x dosis (20 mg/kg) = dosis para el paciente (320 mg). 320 mg divididos por 50 mg/frasco = 6,4 frascos; por lo tanto, se deben reconstituir 7 frascos.

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

2. Reconstituir cada frasco de Myozyme inyectando lentamente 10,3 mL de agua estéril para inyección, USP, sobre la pared interna de cada frasco. Cada frasco tiene un rendimiento de 5 mg/mL. La dosis total extraíble por frasco es de 50 mg por 10 mL. Evitar el impacto fuerte del agua para inyección en el polvo y asimismo evitar la formación de espuma. Para ello, agregar lentamente en el frasco el agua para inyección por goteo, y no hacerlo directamente sobre el polvo liofilizado. Inclinar en ángulo y mover en forma giratoria cada frasco suavemente. No invertir ni agitar.

3.- La solución reconstituida de Myozyme debe ser protegida de la luz.

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

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

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

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA  
50 mg**

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

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

9. Mezclar invirtiendo suavemente o masajando la bolsa de infusión. No agitar.

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

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

**ADMINISTRACIÓN**

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

**Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A**

**Manténgase fuera del alcance de los niños.**

**Reg. ISP N° F-18167/10**

MYOZYME y Genzyme son marcas registradas de Genzyme Corp.

**Fabricado por:**

Genzyme Flanders bvba  
Geel, Bélgica

**Envasado, etiquetado y acondicionado por:**

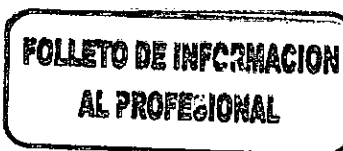
Genzyme Ireland Ltd.  
Waterford, Irlanda  
y/o:

Genzyme Ltd. Haverhill  
Haverhill, Reino Unido

Para Genzyme Corporation  
Cambridge, MA, EE.UU.

**Importado por:**

Genzyme Chile Limitada  
Isidora Goyenechea # 2800 Of. 4102.



**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA  
50 mg**

Las Condes  
Santiago - Chile

**Distribuido por:**  
Bayer S.A.  
Carlos Fernández 260  
Santiago - Chile  
Bajo licencia de Genzyme Corporation, EE.UU.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**