



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N° **4259**

BUENOS AIRES, **30 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005605-10-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MYOZYME / ALGLUCOSIDASA ALFA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE, ALGLUCOSIDASA ALFA 50mg, aprobada por Certificado N° 54.372.

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

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

Que a fojas 113 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

*Handwritten signature/initials*



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N°

**4 2 5 9**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MYOZYME / ALGLUCOSIDASA ALFA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE, ALGLUCOSIDASA ALFA 50mg, aprobada por Certificado N° 54.372 y Disposición N°1028/08, propiedad de la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 17, 18 a 33 y 34 a 49.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1028/08 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 17, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4259

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005605-10-5

DISPOSICION N°

4259

js

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4259** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.372 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MYOZYME / ALGLUCOSIDASA ALFA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE, ALGLUCOSIDASA ALFA 50mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1028/08.-	Prospectos de fs. 2 a 17, 18 a 33 y 34 a 49, corresponde desglosar de fs. 2 a 17.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.372 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010

**30 JUL 2010**

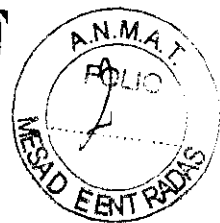
Expediente N° 1-0047-0000-005605-10-5

DISPOSICIÓN N°

**4259**

DR. CARLOS CHIAJE  
 INTERVENTOR  
 A.N.M.A.T.

4259



INSERTO PROPUESTO PARA ARGENTINA/URUGUAY

**MYOZYME® 50 mg**

**ALGLUCOSIDASA ALFA**

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla de 50 mg contiene polvo estéril liofilizado:

Principio activo: 52,5 mg de alglucosidasa alfa\*

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

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

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Infusión intravenosa (IV).

**FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

**INDICACIONES**

MYOZYME® está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (déficit de  $\alpha$ -glucosidasa ácida).

En pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, la evidencia de eficacia es limitada (ver **Propiedades farmacodinámicas**)

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**


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


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

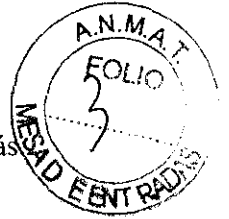
**Enfermedad de Pompe**

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

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

  
Sergio Navarro  
DNI N° 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

  
Farm. Dario Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA



esperanza de vida muy corta) hasta una forma de aparición tardía que progresa más lentamente.

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

En un estudio retrospectivo de la evolución natural de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Pompe infantil (n=168), la media de edad en el momento de la aparición de los síntomas era de 2 meses, y la media de edad de la muerte era de 9 meses. Los índices de supervivencia de Kaplan-Meier a los 12, 24 y 36 meses de edad eran de 26%, 9% y 7% respectivamente. Se ha descrito una forma infantil de la enfermedad de Pompe atípica y que progresa más lentamente. Se caracteriza por una cardiomiopatía menos grave y, consiguientemente, por una supervivencia más prolongada.


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


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

MYOZYME® constituye una fuente exógena de AGA. Se ha observado que la molécula de AGA es capaz de unirse, a través de grupos carbohidratos, a receptores de manosa-6-fosfato localizados en la superficie celular, lo cual permite su internalización y posterior transporte hacia los lisosomas, en donde es activada a través de una ruptura proteolítica. Una vez activa, la AGA, es capaz de metabolizar glucógeno. Se piensa que MYOZYME® restablecerá la actividad de la AGA lisosómica lo que dará como resultado la estabilización o el restablecimiento de la función músculo cardíaco y el esquelético (incluyendo los músculos respiratorios). Es improbable que se produzca la absorción de alglucosidasa alfa en el sistema nervioso central debido al efecto de la barrera hematoencefálica y al tamaño molecular de la enzima.

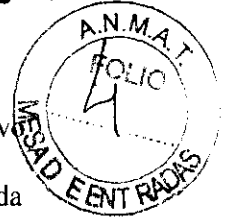
#### Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia: ensayo clínico en pacientes de 6 meses o menos

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

  
Sergio Navarro  
DNI N° 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

  
Farm. Dario Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA





tratada se ajustó a la población del estudio piloto, la cual procedía de un estudio retrospectivo de la evolución natural de la enfermedad (n=42) en pacientes con enfermedad de Pompe infantil. Los pacientes fueron elegidos al azar para recibir 20 mg/kg o 40 mg/kg una vez cada dos semanas, durante un período de 52 semanas. Después de un mínimo de 52 semanas, 16 de estos 18 pacientes se incluyeron en un estudio de extensión para recibir tratamiento continuado a la misma dosis durante un total de hasta tres años (150 semanas).


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


La comparación de las curvas de supervivencia desde el momento del diagnóstico versus la cohorte histórica sin tratar se realizó mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los pacientes tratados con MYOZYME® presentaron una supervivencia más prolongada en comparación con la supervivencia en una cohorte histórica no tratada (ver **Tabla 1**).

**Tabla 1:** Resultados de los criterios de valoración del estudio utilizando el modelo de regresión de Cox.

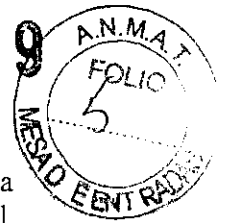
Pacientes tratados	Comparador de referencia histórica	Criterio de valoración	Índice de riesgo de los efectos del tratamiento	Intervalo de confianza del 95%	valor p
N=18	N=42	Supervivencia	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001
Nota: los resultados provienen de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como una covariable dependiente del tiempo, y también incluye la edad del diagnóstico y la edad al inicio de los síntomas. Los pacientes tenían 6 meses o menos al inicio del tratamiento. Las personas de la cohorte histórica sin tratar nacieron en 1993 o más tarde.					

Los índices ecocardiográficos de la miocardiopatía mejoraron debido a una disminución de la masa ventricular izquierda (MVI). Tras 52 semanas de tratamiento, la MVI disminuía respecto al valor inicial en los 14 pacientes de los que se disponía de datos, estando dicha disminución dentro de los límites normales en 3 de los 14 pacientes. Después del primer año (64 hasta 130 semanas) de tratamiento, la MVI disminuía adicionalmente en 8 pacientes. A las 104 semanas de tratamiento, se disponía de las evaluaciones de la MVI de 8 pacientes, de los cuales 5 disminuían dentro de los límites normales.

  
 Sergio Navarro  
 DNI N° 17.366.655  
 Apoderado Legal  
 Genzyme de Arg. SA

  
 Farm. Darío Letzen  
 M.P. 12.615  
 Director Técnico  
 Genzyme de Arg. SA

4259



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


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


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

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

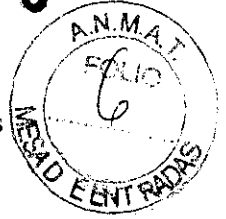
Un segundo ensayo clínico abierto, también evaluó la seguridad y la eficacia de MYOZYME<sup>®</sup> en 21 pacientes, predominantemente con una forma atípica de la enfermedad de Pompe infantil, cuya edad oscilaba entre los 6 meses y los 3,5 años al inicio del tratamiento. Los pacientes recibieron 20 mg/kg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

El criterio principal de valoración del estudio piloto era la proporción de pacientes que seguían vivos. Después de 52 semanas de tratamiento, 16 de 21 pacientes (76,2%) tratados

  
Sergio Navarro  
DNI N° 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

  
Farm. Dario Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA





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

La supervivencia de los pacientes tratados se comparó con la supervivencia en una cohorte similar de sujetos históricos no tratados mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox (ver **Tabla 2**).

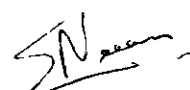
**Tabla 2:** Resultados de la supervivencia utilizando el modelo de regresión de Cox.


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

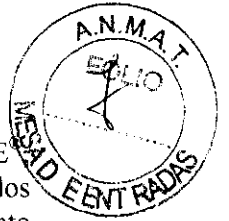
Los datos adicionales relativos a la eficacia mostraron que de los 16 pacientes sin ayuda de ventilación invasiva al inicio de la terapia, 7 permanecieron así tras las 104 semanas de tratamiento. Los 9 pacientes restantes murieron (5 pacientes) o dependían de ventilación invasiva (4 pacientes). Los 5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

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

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

  
 Sergio Navarro  
 DNI N° 17.366.655  
 Apoderado Legal  
 Genzyme de Arg. SA

  
 Farm. Darío Letzen  
 M.P. 12.615  
 Director Técnico  
 Genzyme de Arg. SA



La gran mayoría de pacientes con enfermedad de Pompe infantil, tratados con MYOZYME mostraron una mejoría de la función cardíaca así como una estabilización o mejorías de los parámetros de crecimiento. Sin embargo, las respuestas motoras y respiratorias al tratamiento han sido más variables. Los pacientes con enfermedad de Pompe infantil que mostraron mejorías motoras, preservaron mejor la función motora y un contenido menor de glucógeno en el músculo cuádriceps antes de iniciar el tratamiento. Cabe destacar que una gran proporción de pacientes, que mostraron mejores resultados motores, manifiestan una estabilidad o mejoría en los parámetros de crecimiento (peso), mientras que la mayoría de los pacientes, sin tener en cuenta sus resultados motores o sus características iniciales, revierten la cardiomiopatía, según se observó en los cambios de la puntuación Z del IMV.

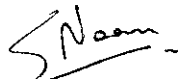
La totalidad de los datos sugiere que un diagnóstico y un tratamiento precoz pueden ser fundamentales para conseguir los mejores resultados en estos pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia.


#### Enfermedad de Pompe de inicio tardío

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

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

**Tabla 3:** Cambio respecto al valor inicial: criterios de valoración de la eficacia en el estudio controlado con placebo

  
Sergio Navarro  
DNI N° 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

  
Farm. Darío Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA


		MYOZYME® (N = 60)	Placebo (N = 30)
<b>Distancia (metros) en la prueba de marcha de 6 minutos</b>			
Inicial antes del tratamiento	Media ± d.e.	332,20 ± 126,69	317,93 ± 132,29
	Mediana	360,0	339,0
Semana 78/última observación	Media ± d.e.	357,85 ± 141,32	313,07 ± 144,69
	Mediana	367,5	307,0
Variación desde el inicio a la semana 78/última observación*	Media ± d.e.	26,08 ± 64,41	-4,87 ± 45,24
	Mediana	15,0	-7,5
Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0283	
<b>Capacidad vital forzada (porcentaje del valor normal previsto)</b>			
Inicial antes del tratamiento	Media ± d.e.	55,43 ± 14,44	53,00 ± 15,66
	Mediana	53,5	49,0
Semana 78/última observación	Media ± d.e.	56,67 ± 16,17	50,70 ± 14,88
	Mediana	55,5	49,0
Variación desde el inicio a la semana 78/última observación*	Media ± d.e.	1,25 ± 5,55	-2,3 ± 4,33
	Mediana	0,0	-3,0
Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0026	
*Se excluyó del análisis a un paciente del que no se disponía de datos posteriores al inicio.			

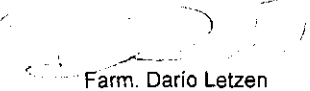
Un estudio abierto evaluó la seguridad y la eficacia de MYOZYME® en 5 pacientes con enfermedad de Pompe de aparición tardía, cuya edad oscilaba entre los 5 y los 15 años al iniciar el tratamiento. Los pacientes recibieron 20 mg/kg de MYOZYME® una vez cada dos semanas durante 26 semanas. Todos los pacientes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

Diez pacientes con enfermedad de Pompe en una etapa avanzada (i.e. en una silla de ruedas 10/10 y con ventilación asistida 9/10), con edades comprendidas entre los 9 y 54 años, fueron tratados en programas de acceso expandido con alglucosidasa alfa 20-40 mg/kg una vez cada 2 semanas, durante varios periodos de 6 meses a 2,5 años. Los beneficios pulmonares observados en los pacientes incluían una mejoría clínicamente significativa de la CVF de un 35% en un paciente, así como reducciones significativas del número de horas necesarias de ayuda de un respirador en 2 pacientes. En algunos pacientes se observaron los beneficios del tratamiento sobre la función motora, incluyendo la recuperación de las habilidades motoras perdidas. Solamente un paciente pudo dejar de utilizar la silla de ruedas. En este grupo de pacientes también se ha observado una respuesta variable con relación a la función motora.

### Registro de Pompe

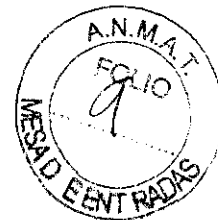
Se anima a los profesionales médicos o del sector sanitario a inscribir a pacientes a los que se les ha diagnosticado la enfermedad de Pompe en [www.PompeRegistry.com](http://www.PompeRegistry.com). Los datos de los pacientes se recopilarán de forma anónima en este Registro. Los objetivos del "Registro Pompe" son aumentar la comprensión de la enfermedad de Pompe y controlar a los pacientes

  
Sergio Navarro  
DNI N° 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

  
Farm. Darío Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA



4259



y su respuesta a la terapia de sustitución enzimática en función del tiempo, con el objetivo final de mejorar los resultados clínicos para estos pacientes.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

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

La farmacocinética era proporcional a la dosis y no cambió en función del tiempo. Después de la primera y de la sexta infusión de MYOZYME<sup>®</sup>, la media de las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) osciló entre 178,2 y 263,7  $\mu\text{g/ml}$  para los grupos que recibieron dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg respectivamente. La media del área bajo la curva de la concentración plasmática vs. tiempo ( $ABC_{\infty}$ ) osciló entre 977,5 y 1872,5  $\mu\text{g}\cdot\text{hora/mL}$  para los grupos que recibieron dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg. La media del aclaramiento plasmático ( $Cl_p$ ) fue de 21,4 mL/hora/kg, y el volumen medio de distribución en estado estacionario ( $V_{ss}$ ) fue de 66,2 ml/kg para los dos grupos que recibieron dosis con baja variabilidad interindividual de un 15% y un 11%, respectivamente. El promedio de semivida de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) fue de 2,75 horas para los dos grupos de dosis.

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


#### Enfermedad de Pompe de inicio tardío


La farmacocinética de alglucosidasa alfa se evaluó en un estudio en 5 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, con edades comprendidas entre los 6 y los 15 años, que recibieron 20 mg/kg de alglucosidasa alfa una vez cada 2 semanas. No hubo ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de alglucosidasa alfa en estos pacientes jóvenes con enfermedad de Pompe de inicio tardío en comparación con los pacientes de inicio en la infancia.

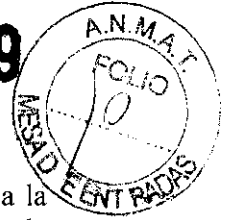
Se estudió la farmacocinética de la alglucosidasa alfa en un análisis poblacional de 32 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con edades comprendidas entre 21 y 70 años que recibieron 20 mg/kg de MYOZYME<sup>®</sup> una vez cada dos semanas. El AUC y la  $C_{max}$  eran similares en las visitas de las semanas 0, 12 y 52, indicando que la farmacocinética de la alglucosidasa alfa no dependía del tiempo (Tabla 4).

**Tabla 4:** Farmacocinética de la alglucosidasa alfa después de una única dosis y después de 12 y 52 semanas de tratamiento.

Parámetro	Semana 0	Semana 12	Semana 52
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	385 $\pm$ 106	349 $\pm$ 79	370 $\pm$ 88
$AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	2.672 $\pm$ 1.140	2.387 $\pm$ 555	2.700 $\pm$ 1.000
CL (ml/h/kg)	8,1 $\pm$ 1,8	8,9 $\pm$ 2,3	8,2 $\pm$ 2,4
Vss (ml/kg)	904 $\pm$ 1.158	919 $\pm$ 1.154	896 $\pm$ 1.154
Semivida efectiva (h)	2,4 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,4

  
Sergio Navarro  
DNI N° 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

  
Farm. Darío Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA



No hubo evidencia de que los anticuerpos IgG frente a la alglucosidasa alfa afectasen a la farmacocinética. En 5 pacientes con resultados positivos para la prueba de inhibición de la captación celular de enzima, se observó un aclaramiento medio más alto, así como un AUC medio y una  $C_{\max}$  media más bajas. Sin embargo, no existía asociación aparente entre la inhibición de la captación de enzima y las variables co-primarias de eficacia

### DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, de toxicidad de dosis única y repetida. No se observaron resultados adversos en un estudio embriofetal en ratones y conejos, ni en un estudio sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario precoz en ratones. En un estudio de desarrollo embriofetal en conejo, donde se administró MYOZYME® (10-40 mg/kg/día) concurrentemente con difenidramina, se observó un aumento en la incidencia de abortos espontáneos y partos prematuros relacionados al tratamiento. Estos efectos pueden atribuirse parcialmente a toxicidad materna, dado que se observó una disminución significativa en el consumo de alimento y en el aumento de peso.

### CONTRAINDICACIONES

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

### ADVERTENCIAS

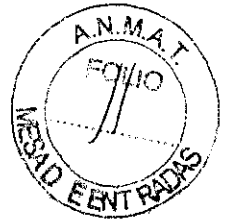
Se han notificado reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales, incluyendo el shock anafiláctico, en pacientes con enfermedad infantil o de aparición tardía durante las perfusiones de MYOZYME® (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Dada la posibilidad de aparición de reacciones graves asociadas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

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con MYOZYME® en ensayos clínicos de la enfermedad de Pompe infantil y el 28% de los pacientes tratados con MYOZYME® en un ensayo clínico de enfermedad de Pompe de inicio tardío desarrollaron reacciones asociadas con la perfusión. Las reacciones asociadas con la perfusión se definen como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante la perfusión o durante las horas siguientes a la misma. Algunas reacciones fueron graves (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En los pacientes con enfermedad infantil tratados con una dosis mayor (40 mg/kg), se observó una tendencia a experimentar más síntomas al desarrollar reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con enfermedad infantil que desarrollan títulos altos de anticuerpos parecen tener mayor riesgo de desarrollar, más frecuentemente, reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con una enfermedad grave (por ejemplo, neumonía, septicemia) en el momento de la perfusión de MYOZYME® parecen presentar un mayor riesgo de desarrollar reacciones asociadas a la perfusión. Se debe considerar detenidamente el estado clínico del paciente antes de la administración de MYOZYME®. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados y

Sergio Navarro  
DNI N° 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

Farm. Dario Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA

4259



deben notificarse a Genzyme todos los casos de reacciones asociadas a la perfusión, reacciones de tipo diferido y posibles reacciones inmunitarias.

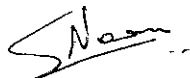
Los pacientes que han sufrido reacciones asociadas a la perfusión (y, en particular, reacciones anafilácticas) deben tratarse con precaución al volver a administrar MYOZYME® (ver **CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS**). Los efectos leves y transitorios pueden no requerir tratamiento médico o interrupción de la perfusión. La mayoría de las reacciones asociadas con la perfusión se han logrado controlar mediante la reducción de la velocidad de perfusión, la interrupción temporal de la misma o el pretratamiento, generalmente con antihistamínicos orales, antipiréticos y/o corticosteroides. Las reacciones asociadas a la perfusión pueden producirse en cualquier momento durante la administración de MYOZYME®, en general hasta 2 horas después, y con mayor probabilidad, con velocidades de perfusión altas.


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

En los ensayos clínicos, la mayoría de pacientes desarrollaron anticuerpos de IgG a la  $\alpha$ -glucosidasa ácida recombinante humana, principalmente en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se espera que la seroconversión se produzca en la mayoría de los pacientes tratados con MYOZYME®. En los pacientes con enfermedad de inicio en la infancia tratados con una dosis mayor (40 mg/kg), se observó una tendencia a desarrollar títulos mayores de anticuerpos. No parece que haya una correlación entre la aparición de las reacciones asociadas a la perfusión y el período de formación de anticuerpos IgG. Un número limitado de pacientes evaluados con presencia de IgG dio resultado positivo en relación con los efectos inhibidores en las pruebas *in vitro*. Debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a la poca experiencia con que se cuenta hasta la fecha, aún no se ha determinado enteramente el efecto de la formación de anticuerpos sobre la seguridad y la eficacia. La probabilidad de una mala respuesta y de desarrollar títulos altos y mantenidos de anticuerpos parece mayor entre los pacientes negativos para CRIM (material inmunológico con reactividad cruzada; pacientes en los que no se detectó proteína AGA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot") que entre los pacientes positivos para CRIM (pacientes en los que se detectó la proteína AGA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot"). No obstante, también se pueden observar títulos altos y mantenidos de anticuerpo en algunos pacientes positivos para CRIM. Se cree que la causa de la mala respuesta clínica y el desarrollo de títulos altos y mantenidos de anticuerpo es multifactorial. El título de anticuerpos IgG deberá ser controlado regularmente.

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

En un paciente con enfermedad de Pompe infantil, que recibió dosificaciones muy frecuentes de  $\alpha$ -glucosidasa ácida recombinante humana (10 mg/kg 5 veces por semana) durante un

  
Sergio Navarro  
DNI Nº 17.366.855  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

  
Farm. Dario Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA



período prolongado, se observó un síndrome nefrótico transitorio, que se resolvió tras la interrupción temporal de la terapia de sustitución enzimática.

## PRECAUCIONES

### Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

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

### Embarazo y lactancia

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

Es posible que la alglucosidasa alfa se excrete en la leche materna. Como no se dispone de datos sobre los efectos producidos en los recién nacidos expuestos al fármaco a través de la leche materna, se recomienda interrumpir la lactancia cuando se utilice MYOZYME®.

### Incompatibilidades

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

### Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

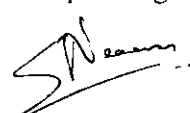
## REACCIONES ADVERSAS

### Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia


Durante los ensayos clínicos, la mayoría de los acontecimientos adversos descritos en 39 pacientes con enfermedad de Pompe infantil (ver **Propiedades farmacodinámicas**), tratados con MYOZYME® durante un período de más de tres años (168 semanas, con una media de 121 semanas), se debieron a manifestaciones de la enfermedad de Pompe, y no estaban relacionados con la administración de MYOZYME®. Las reacciones adversas (RA) notificadas en al menos 2 pacientes se indican en la Tabla 5, clasificadas por sistemas orgánicos. Las RA fueron principalmente leves o moderadas, en cuanto a su intensidad, y casi todas se produjeron durante la infusión o durante las 2 horas siguientes a la misma (reacciones asociadas a la infusión). Entre las reacciones graves asociadas a la infusión se incluyeron urticaria, estertores, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, broncoespasmo, taquipnea, edema periorbital e hipertensión.

### Enfermedad de Pompe de inicio tardío

En un estudio controlado con placebo de 78 semanas de duración, 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, con edades comprendidas entre 10 y 70 años, recibieron tratamiento con MYOZYME® o placebo asignado aleatoriamente en una relación 2:1 (ver **Propiedades farmacodinámicas**). En general, el número de pacientes que sufrieron reacciones adversas y reacciones adversas graves fue comparable entre los dos grupos. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron las reacciones asociadas a la infusión, apareciendo en un número ligeramente superior de pacientes del grupo de MYOZYME® que del grupo placebo (28% frente al 23%). La mayoría de estas reacciones no



Sergio Navarro  
DNI N° 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

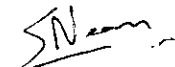



Farm. Dario Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA

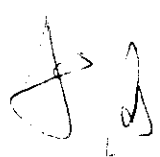
fueron graves pero sí de intensidad leve a moderada y se resolvieron espontáneamente. Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas en al menos 2 pacientes se recogieron en la **Tabla 5**. Las reacciones adversas graves notificadas en 4 pacientes tratados con MYOZYME® fueron: angioedema, molestias en el pecho, opresión en la garganta, dolor de pecho no cardíaco y taquicardia supraventricular. Las reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE.

**Tabla 5:** Reacciones adversas al medicamento (notificadas en al menos 2 pacientes) según la Clasificación de Órganos y Sistemas y presentadas según las categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). Debido a la pequeña población de pacientes, una RA notificada en 2 pacientes se clasifica como frecuente.

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento (Nivel de término preferente)	
		Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia <sup>1</sup>	Enfermedad de Pompe de inicio tardío <sup>2</sup>
Exploraciones complementarias	muy frecuente	Disminución de la saturación de oxígeno	
	frecuente	Aumento de la frecuencia cardíaca Aumento de la presión arterial Aumento de la temperatura corporal	Aumento de la presión arterial
Trastornos cardíacos	muy frecuente	Taquicardia	
	frecuente	Cianosis	
Trastornos del sistema nervioso	frecuente	Temblores	Mareos Parestesia Cefalea <sup>3</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuente	Taquipnea Tos	
	frecuente		Opresión en la garganta
Trastornos gastrointestinales	muy frecuente	Vómitos	
	frecuente	Arcadas Náuseas	Diarrea Vómitos Náuseas <sup>3</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	Urticaria Erupción cutánea	
	frecuente	Eritema Eritema maculopapular Eritema macular Eritema papular Prurito	Urticaria Eritema papular Prurito Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuente		Espasmos musculares Contracciones musculares Mialgia

  
 Sergio Navarro  
 DNI N° 17.366.655  
 Apoderado Legal  
 Genzyme de Arg. SA

  
 Farm. Darío Letzen  
 M.P. 12.615  
 Director Técnico  
 Genzyme de Arg. SA





Trastornos vasculares	muy frecuente	Rubefacción	
	frecuente	Hipertensión Palidez	Rubefacción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuente	Pirexia	
	frecuente	Irritabilidad Escalofríos	Pirexia Molestias en el pecho Edema periférico Hinchazón local Fatiga <sup>3</sup> Sensación de calor
Trastornos del sistema inmunológico	frecuente		Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	frecuente	Agitación	

<sup>1</sup> Acontecimientos notificados en 39 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia de 2 ensayos clínicos.

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

<sup>3</sup> Acontecimientos notificados más frecuentemente en el grupo placebo que en el grupo de MYOZYME<sup>®</sup> en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

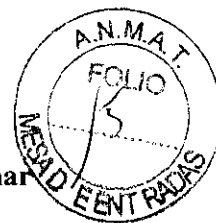
Entre las reacciones adversas adicionales notificadas, en 2 de los 9 pacientes en la etapa avanzada de la enfermedad tratados con MYOZYME<sup>®</sup> durante un período de hasta 1 año, en 3 estudios diferentes, se incluían el aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión, enfriamiento periférico, dolor en el lugar de la infusión, reacción en el lugar de la infusión. Los 2 pacientes de inicio tardío no experimentaron las mismas RA. Las RA fueron de intensidad leve y fueron valoradas como reacciones asociadas a la infusión.

Las reacciones adversas adicionales, asociadas con la perfusión, notificadas en los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia e inicio tardío tratados con MYOZYME<sup>®</sup> en ensayos clínicos no controlados y programas de acceso ampliados y registradas en más de 1 paciente, incluyeron: exantema, tos, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, taquipnea, agitación, cianosis, hipertensión, irritabilidad, palidez, arcadas, escalofríos, temblores, hipotensión, aumento de la frecuencia cardíaca, broncoespasmo, eritema, edema facial, sensación de calor, dolor de cabeza, hiperhidrosis, aumento del lagrimeo, livedo reticularis, edema periorbital, inquietud y sibilancia. Las reacciones adversas asociadas con la infusión y descritas como graves en más de 1 paciente, incluyeron: pirexia, disminución de la saturación de oxígeno, taquicardia, cianosis e hipotensión. Un pequeño número de pacientes (<1%) en ensayos clínicos y en el ámbito comercial desarrollaron choque anafiláctico y/o paro cardíaco durante la infusión de MYOZYME<sup>®</sup> que requirieron medidas de reanimación. Las reacciones generalmente se produjeron inmediatamente después del inicio de la infusión. Los pacientes presentaban un conjunto de signos y síntomas principalmente de naturaleza respiratorios, cardiovasculares, edematosos y/o cutáneos (ver **ADVERTENCIAS**). Los pacientes con reacciones adversas asociadas a la infusión consideradas de moderadas a graves o recidivantes fueron analizados para determinar la existencia de anticuerpos IgE frente a MYOZYME<sup>®</sup>; de los cuales algunos pacientes dieron un resultado positivo, incluyendo algunos pacientes que presentaron una reacción anafiláctica.

Sergio Navarro  
DNI Nº 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

Farm. Dario Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA

423



**Datos obtenidos tras la comercialización: frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles)**

Entre las reacciones adversas asociadas a la perfusión se incluyen: bradicardia, molestia en el pecho, dolor torácico, disnea, distrés respiratorio, edema faríngeo y opresión de garganta.

**SOBREDOSIS**

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

**En Argentina:**

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

**En Uruguay:**

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

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

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

La pauta posológica recomendada de MYOZYME<sup>®</sup> es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado cada 2 semanas en forma de infusión intravenosa. Las infusiones se deben administrar de manera escalonada. Se recomienda que la infusión comience a una velocidad inicial de 1 mg/kg/hora y, si no hay signos de reacción asociadas a la infusión (RAI), se aumente gradualmente en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos hasta alcanzar un máximo de 7 mg/kg/hora.

**Posología para niños, adolescentes adultos y personas mayores:**

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando MYOZYME<sup>®</sup> es administrado a niños, adolescentes, adultos o personas mayores.

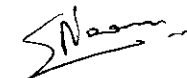
No se ha determinado la seguridad y eficacia de MYOZYME<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos grupos de pacientes.


La respuesta del paciente al tratamiento se debe evaluar de forma continua sobre la base de una evaluación general de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

**Precauciones de manipulación especiales**

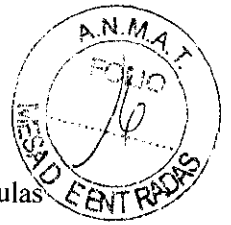
MYOZYME<sup>®</sup> debe reconstituirse con agua para inyección, luego diluirse en una solución de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/mL) y administrarse mediante infusión intravenosa. La reconstitución y la dilución se deben realizar de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente respecto a las normas de asepsia.

Debido a la naturaleza proteínica del producto, se puede producir la formación de partículas en la solución reconstituida y en las bolsas de infusión final. Por lo tanto, para la administración, se debe usar un filtro en línea de 0,22 µm con baja unión a proteínas

  
Sergio Navarro  
DNI N° 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

  
Farm. Dario Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA

4259



plasmáticas. Se demostró que el uso de un filtro en línea de 0,2 µm elimina las partículas visibles y no tiene como resultado una pérdida aparente de proteínas o de actividad.

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

### **Utilice una técnica aséptica**

#### **Reconstitución**

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

#### **Dilución**

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

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

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

### **ALMACENAMIENTO**

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

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

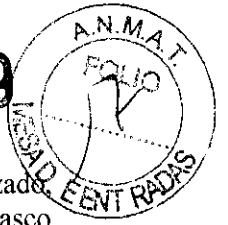
Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas, si se mantiene a una temperatura de 2 ° a 8 °C y se conserva en un lugar protegido de la luz. No congelar ni agitar.

### **PRESENTACIÓN**

Sergio Navarro  
DNI N° 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

Farm. Dario Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA

4259



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

**Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.**

**Venta Bajo Receta Archivada**

Fabricado por:

Genzyme Ireland Ltd.

Waterford, Ireland

**Industria Irlandesa**

Importado y distribuido por:

**En Argentina:**

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),

Boulogne, Buenos Aires - Argentina

Tel: 011-4708-6900

e-mail: genzymear@genzyme.com

Dir. Téc. Darío Letzen, Farmacéutico

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

**En Uruguay:**

**Importado y distribuido por:**

Genzyme Uruguay S.A.

Rincón 487, Esc. 605, Montevideo, Uruguay

Telefax: 9168048 y 9168049

D.T.: Q.F. Marina Monteiro

Ley 15443

Reg. M.S.P. N° XXXX.

Fecha de última revisión: 15 Marzo 2010

Sergio Navarro  
DNI N° 17.366.655  
Apoderado Legal  
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen  
M.P. 12.615  
Director Técnico  
Genzyme de Arg. SA