

ANEXO I

FICHA TÉCNICA RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myozyme 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 50 mg de alglucosidasa alfa.

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

Pacientes pediátricos y pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

Forma de administración

Myozyme debe administrarse en perfusión intravenosa.

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad/Reacciones anafilácticas

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

Reacciones asociadas a la perfusión

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con Myozyme en ensayos clínicos de la enfermedad de Pompe infantil y el 28% de los pacientes tratados con Myozyme en un ensayo clínico de enfermedad de Pompe de inicio tardío desarrollaron reacciones asociadas a la perfusión. Las reacciones asociadas a la perfusión se definen como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante la perfusión o durante las horas siguientes a la misma. Algunas reacciones fueron graves (ver sección 4.8). En los pacientes con enfermedad infantil tratados con una dosis mayor (40 mg/kg), se observó una tendencia a experimentar más síntomas a desarrollar reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con enfermedad infantil que desarrollan títulos altos de anticuerpos IgG parecen tener mayor riesgo de desarrollar, más frecuentemente, reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con una enfermedad aguda (por ejemplo, neumonía, sepsis) en el momento de la perfusión de Myozyme parecen presentar un mayor riesgo de desarrollar reacciones asociadas a la perfusión. Se debe considerar detenidamente el estado clínico del paciente antes de la administración de Myozyme. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados y deben notificarse al titular de la autorización de comercialización todos los casos de reacciones asociadas a la perfusión, reacciones retardadas y posibles reacciones inmunológicas.

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

Los pacientes con un estado avanzado de la enfermedad de Pompe pueden tener la función respiratoria y cardíaca comprometida, lo que puede predisponerles a un mayor riesgo de sufrir complicaciones

graves derivadas de reacciones asociadas a la perfusión. Por tanto, se debe vigilar más estrechamente a estos pacientes durante la administración de Myozyme.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, la mayoría de pacientes desarrollaron anticuerpos de IgG a la alglucosidasa alfa, generalmente 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 IgG. No parece que haya una correlación entre la aparición de las reacciones asociadas a la perfusión y el tiempo de formación de anticuerpos IgG. Un número limitado de los pacientes evaluados positivos a IgG dio resultado positivo a los efectos inhibidores en las pruebas *in vitro*. Debido a que es una enfermedad rara y a la limitada experiencia con que se cuenta hasta la fecha, actualmente no está totalmente establecido el efecto de la formación de anticuerpos IgG sobre la seguridad y la eficacia. La probabilidad de un resultado desfavorable y de desarrollar títulos altos y mantenidos de anticuerpos IgG parece mayor entre los pacientes negativos para CRIM (material inmunológico con reactividad cruzada; pacientes en los que no se detectó proteína GAA endógena mediante análisis por la técnica de “Western blot”) que entre los pacientes positivos para CRIM (pacientes en los que se detectó la proteína GAA endógena mediante análisis por la técnica de “Western blot”). No obstante, también se pueden observar títulos altos y mantenidos de anticuerpos IgG en algunos pacientes positivos para CRIM. Se cree que la causa del resultado clínico desfavorable y el desarrollo de títulos altos y mantenidos de anticuerpos IgG es multifactorial. Los títulos de anticuerpos IgG deberían ser controlados regularmente.

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

Reacciones inmunomediadas

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

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

Inmunomodulación

Los pacientes con enfermedad de Pompe presentan riesgo de infecciones respiratorias debido a los efectos progresivos de la enfermedad sobre los músculos respiratorios. Se han administrado agentes inmunosupresores en contextos experimentales en un número reducido de pacientes, en un intento de reducir o prevenir la formación de anticuerpos anti-alglucosidasa alfa. Se han observado infecciones respiratorias mortales potencialmente mortales en algunos de estos pacientes. Por lo tanto, tratar a pacientes con enfermedad de Pompe con agentes inmunosupresores puede aumentar todavía más el riesgo de padecer infecciones respiratorias graves, por lo que se recomienda vigilancia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios sobre interacciones. Como se trata de una proteína recombinante humana, es improbable que con alglucosidasa alfa se den interacciones fármaco-fármaco mediadas por el citocromo P450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de la alglucosidasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Myozyme no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

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.

Fertilidad

No existen datos clínicos acerca de los efectos de la alglucosidasa alfa en la fertilidad. Los datos preclínicos no revelaron ningún hallazgo significativo adverso (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

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

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

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

Tabla de reacciones adversas

Tabla 1: Reacciones adversas (notificadas en al menos 2 pacientes) y reacciones adversas notificadas en el entorno post-comercialización, los programas de acceso expandido y los ensayos clínicos no controlados, según la Clasificación de Órganos del Sistema y presentadas según las categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras veces ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras veces ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Debido a la pequeña población de pacientes, una reacción adversa notificada en 2 pacientes se clasifica como frecuente. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones se presentan en orden de gravedad decreciente.

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa (Nivel de término preferente)		Reacciones adversas adicionales ⁴
		Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia ¹	Enfermedad de Pompe de inicio tardío ²	Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia y tardío
Trastornos del sistema inmunológico	frecuente		Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos	frecuente	Agitación		
	desconocida			Agitación Inquietud
Trastornos del sistema nervioso	frecuente	Temblores	Mareos Parestesia Cefalea ³	
	desconocida			Temblores Cefalea
Trastornos oculares	desconocida			Conjuntivitis
Trastornos cardiacos	muy frecuente	Taquicardia		
	frecuente	Cianosis		
	desconocida			Parada cardiaca Bradicardia Taquicardia Cianosis
Trastornos vasculares	muy frecuente	Sofocos		
	frecuente	Hipertensión Palidez	Sofocos	
	desconocida			Hipertensión Hipotensión Vasoconstricción Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuente	Taquipnea Tos		
	frecuente		Opresión en la garganta	
	desconocida			Parada respiratoria Apnea Dificultad respiratoria Broncoespasmo Sibilancia Edema faríngeo

				Disnea Taquipnea Opresión en la garganta Estridor Tos
Trastornos gastrointestinales	muy frecuente	Vómitos		
	frecuente	Arcadas Náuseas	Diarrea Vómitos Náuseas ³	
	desconocida			Dolor abdominal Arcadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	Urticaria Erupción cutánea		
	frecuente	Eritema Erupción maculopapular Erupción macular Erupción papular Prurito	Urticaria Erupción papular Prurito Hiperhidrosis	
	desconocida			Edema periorbital Livedo reticularis Lagrimo aumentado Erupción Eritema Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuente		Espasmos musculares Sacudidas musculares Mialgia	
	desconocida			Artralgia
Trastornos renales y urinarios	desconocida			Síndrome nefrótico Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuente	Pirexia		
	frecuente	Irritabilidad Escalofríos	Pirexia Malestar en el pecho Edema periférico Hinchazón local Fatiga ³ Sensación de calor	
	desconocida			Dolor torácico Edema facial Sensación de calor Pirexia Escalofríos Malestar torácico Irritabilidad Frialdad periférica Dolor en el lugar de perfusión Reacción en el lugar

				de perfusión
Exploraciones complementarias	muy frecuente	Saturación de oxígeno disminuida		
	frecuente	Frecuencia cardíaca aumentada Presión arterial aumentada Temperatura corporal elevada	Presión arterial aumentada	
	desconocida			Saturación de oxígeno disminuida Frecuencia cardíaca aumentada

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

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

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

⁴ Reacciones adversas adicionales en la postcomercialización, los programas de acceso expandido y los ensayos clínicos no controlados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Un pequeño número de pacientes (<1%) en ensayos clínicos y en el ámbito comercial desarrollaron shock anafiláctico y/o parada cardíaca durante la perfusión de Myozyme que requirieron medidas de reanimación. Las reacciones generalmente se produjeron poco después del inicio de la perfusión. Los pacientes presentaban un conjunto de signos y síntomas principalmente respiratorios, cardiovasculares, edematosos y/o cutáneos en cuanto a naturaleza (ver sección 4.4).

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No hay experiencia en casos de sobredosis de alglucosidasa alfa. En los ensayos clínicos se utilizaron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Enfermedad de Pompe

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

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

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

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

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

La enfermedad de Pompe de inicio tardío se manifiesta durante, la infancia, la niñez, la adolescencia o incluso durante la edad adulta, y progresa de forma mucho menos rápida que la forma infantil.

Normalmente, se caracteriza por la presencia de suficiente actividad residual de la GAA para impedir el desarrollo de una miocardiopatía; sin embargo, se ha descrito afectación cardíaca hasta en un 4%, aproximadamente, de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

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

evolucionan con menor rapidez, y aún hay otros que presentan una disociación en la progresión de la afectación muscular esquelética y respiratoria.

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

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

En un ensayo clínico piloto, aleatorio, abierto de control histórico se evaluó la seguridad y la eficacia de Myozyme en 18 pacientes con la forma infantil de la enfermedad, no ventilados, con edades no superiores a los 6 al inicio del tratamiento. La cohorte histórica no tratada se ajustó a la población del estudio piloto, la cual procedía de un estudio retrospectivo de la evolución natural de la enfermedad (n=42) en pacientes con enfermedad de Pompe infantil. Los pacientes fueron elegidos al azar para recibir 20 mg/kg ó 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 2).

Tabla 2: Resultados del criterio de valoración de 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=18	N=42	Supervivencia	0,05	(0,015, 0,147)	<0,0001
<p>Nota: los resultados provienen de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como una covariable dependiente del tiempo, y también incluye la edad del diagnóstico y la edad al inicio de los síntomas. 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.</p>					

Los índices ecocardiográficos de la miocardiopatía mejoraron debido a una disminución de la masa ventricular izquierda (MVI). Tras 52 semanas de tratamiento, la MVI disminuía respecto al valor

inicial en los 14 pacientes de los que se disponía de datos, estando dicha disminución dentro de los límites normales en 3 de los 14 pacientes. Después del primer año (64 hasta 130 semanas) de tratamiento, la MVI disminuía adicionalmente en 8 pacientes. A las 104 semanas de tratamiento, se disponía de las evaluaciones de la MVI de 8 pacientes, de los cuales 5 disminuían hasta estar dentro de los límites normales.

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 3: Resultados de la supervivencia como criterio de evaluación 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
<p>Nota: los resultados provienen de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como una covariable dependiente del tiempo, y también incluye la edad del diagnóstico y la edad al inicio de los síntomas. La edad de los sujetos oscilaba de 6 meses a 3,5 años al inicio del tratamiento. Las personas de la cohorte histórica sin tratar nacieron en 1995 o más tarde.</p>					

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

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

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

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

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

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

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

Enfermedad de Pompe de inicio tardío: ensayo clínico pivotal

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

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

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

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

Enfermedad de Pompe de inicio tardío: otros ensayos clínicos y análisis

Se desarrollaron tres estudios patrocinados por investigadores, independientes, abiertos de un solo brazo con Myozyme:

- Un estudio en Italia con 74 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con hasta 48 meses de seguimiento.
- Un estudio en Alemania con 38 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con 36 meses de seguimiento.
- Un estudio en Holanda con 69 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con una mediana de seguimiento de 23 meses.

Estos tres estudios con Myozyme (con seguimiento de al menos 3 años en 2 estudios y una mediana de 23 meses en el otro estudio) sugirieron una estabilización o mejoría de la función motora y una estabilización de la función pulmonar.

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

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

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

Diez pacientes con enfermedad de Pompe en una etapa avanzada (i.e. en una silla de ruedas 10/10 y con ventilación asistida 9/10), con edades comprendidas entre los 9 y 54 años, fueron tratados en programas de acceso expandido con alglucosidasa alfa 20-40 mg/kg una vez cada dos semanas, durante varios períodos 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. Los datos de los pacientes se recopilarán de forma anónima en este Registro. Los objetivos del "Registro Pompe" son aumentar la comprensión de la enfermedad de Pompe y controlar a los pacientes y su respuesta a la terapia de sustitución enzimática en función del tiempo, con el objetivo final de mejorar los resultados clínicos para estos pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

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

Distribución y eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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

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

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

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

Se estudió la farmacocinética de la alglucosidasa alfa en un análisis poblacional de 32 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con edades comprendidas entre 21 y 70 años que recibieron 20 mg/kg de Myozyme una vez cada dos semanas. El AUC_{∞} y la C_{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 5).

Distribución y eliminación

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

Parámetro	Semana 0	Semana 12	Semana 52
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 \pm 106	349 \pm 79	370 \pm 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	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
V_{ss} (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

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 (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años

Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas, si se mantiene a una temperatura de entre 2°C y 8°C y se conserva en un lugar protegido de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

1, 10 o 25 viales.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación (y otras manipulaciones)

Myozyme debe reconstituirse con agua para inyección, diluirse en una solución de cloruro sódico para inyección que contenga 9 mg/ml (0,9%) y administrarse mediante perfusión intravenosa. La

reconstitución y la dilución se deben realizar de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente respecto a las normas de asepsia.

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

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

Utilice una técnica aséptica

Reconstitución

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

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

Dilución

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/333/001-003

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

Fecha de la primera autorización: 29/03/2006

Fecha de la última renovación: 29/03/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

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

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 mg de alglucosidasa alfa.

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Manitol (E421)
Dihidrógeno fosfato sódico monohidratado (E339)
Fosfato disódico heptahidratado (E339)
Polisorbato 80 (E433)
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial
polvo para concentrado para solución para perfusión.
10 viales
polvo para concentrado para solución para perfusión.
25 viales
polvo para concentrado para solución para perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas, si se mantiene a una temperatura de entre 2°C y 8°C y se conserva en un lugar protegido de la luz.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

La solución que no se utilice debe desecharse.

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

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

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

Etiqueta del vial

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

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

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg

6. OTROS

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

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Myozyme y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Myozyme
3. Cómo usar Myozyme
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Myozyme
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Myozyme y para qué se utiliza

Myozyme se utiliza para el tratamiento de adultos, niños y adolescentes de todas las edades con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe.

Las personas con enfermedad de Pompe tienen niveles bajos de una enzima denominada alfa-glucosidasa ácida (maltasa ácida). Esta enzima ayuda al organismo a controlar los niveles de glucógeno (un tipo de hidrato de carbono). El glucógeno proporciona energía al organismo, pero en la enfermedad de Pompe los niveles de glucógeno pueden llegar a ser demasiado altos.

Myozyme contiene una enzima artificial denominada alglucosidasa alfa que puede sustituir a la enzima natural que falta en la enfermedad de Pompe (maltasa ácida).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Myozyme

No use Myozyme:

- si ha experimentado reacciones alérgicas (hipersensibilidad) potencialmente mortales a la alglucosidasa alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) y si una nueva administración del medicamento no fue exitosa. Los síntomas de reacciones alérgicas potencialmente mortales incluyen, entre otros, baja presión arterial, frecuencia cardíaca muy rápida, dificultad para respirar, vómitos, hinchazón facial, urticaria o erupciones.

Advertencias y precauciones

- si le están tratando con Myozyme podría experimentar una reacción asociada a la perfusión mientras le están administrando el medicamento o durante las horas después de la perfusión. Dicha reacción consta de distintos síntomas como baja presión arterial, malestar torácico, opresión en la garganta, hinchazón facial, de los labios o la lengua (angioedema), urticaria, mareos, erupciones, prurito en la piel, náuseas, vómitos, tos y broncoespasmo (ver sección 4 para una visión general de todas las reacciones asociadas a la perfusión). La reacción asociada a la perfusión a veces, puede llegar a ser muy grave. Si experimenta una reacción como esta, debe **avisar a su médico inmediatamente**. Puede que necesite la administración de medicamentos previos al tratamiento para prevenir una reacción alérgica (p. ej., antihistamínicos y/o corticoesteroides) o para reducir la fiebre (antipiréticos).

- en los estudios, los médicos han utilizado medicamentos para suprimir el sistema inmunitario y reducir la producción de anticuerpos. Dado que usted tiene la enfermedad de Pompe, existe el riesgo de que adquiera una infección grave de las vías respiratorias o los pulmones. El uso de estos medicamentos para suprimir el sistema inmunitario puede aumentar todavía más este riesgo.
- si observa lesiones ulcerosas grave en la piel, póngase en contacto con su médico. Si observa hinchazón de las extremidades inferiores o hinchazón generalizada, póngase en contacto con su médico. Éste debería considerar la suspensión del tratamiento con Myozyme e iniciar un tratamiento médico adecuado. Su médico debería valorar los beneficios y riesgos de reiniciar el tratamiento con Myozyme.

Uso de Myozyme con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No existen datos sobre la utilización de Myozyme en mujeres embarazadas. No se debe administrar Myozyme durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Se recomienda interrumpir la lactancia mientras se utiliza Myozyme. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Tenga cuidado si conduce o utiliza herramientas o máquinas justo después de la perfusión de Myozyme, dado que puede experimentar mareos.

Myozyme contiene sodio

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

3. Cómo usar Myozyme

Myozyme sólo debe utilizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe.

La dosis que debe recibir varía en función de su peso corporal. La dosis recomendada de Myozyme es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada 2 semanas.

Uso en niños y adolescentes

La dosis recomendada de Myozyme en niños y adolescentes es la misma que en los adultos.

Instrucciones para un uso adecuado

Myozyme se administra a través de un goteo en una vena (mediante perfusión intravenosa). Este medicamento se proporciona en forma de polvo que debe mezclarse con agua estéril antes de su administración.

Si usa más Myozyme del que debe

No existe experiencia con respecto a la sobredosis de Myozyme.

Si olvidó usar Myozyme

Si ha olvidado una perfusión, póngase en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos se han observado, principalmente en el momento en el que los pacientes estaban recibiendo el medicamento o poco después ("efectos asociados a la perfusión"). Algunos de estos efectos adversos relacionados con la infusión fueron graves o potencialmente mortales. En algunos pacientes se han observado reacciones potencialmente mortales, como reacciones alérgicas muy graves generalizadas y shock anafiláctico. Entre los síntomas de dichas reacciones se incluyen presión arterial baja, frecuencia cardíaca muy rápida, dificultad para respirar, vómitos, hinchazón de cara, labios o lengua, urticaria o erupciones. Algunos pacientes han experimentado efectos adversos relacionados con la perfusión en forma de síntomas pseudogripales, que duraron unos pocos días tras finalizar la perfusión.

Si experimenta una reacción de este tipo, **avise a su médico inmediatamente**. Puede que necesite la administración de medicamentos previos al tratamiento para prevenir una reacción alérgica (p. ej., antihistamínicos y/o corticoesteroides) o para reducir la fiebre (antipiréticos).

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

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

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Palidez
- Presión sanguínea alta o aumentada
- Coloración azulada de la piel
- Escalofríos
- Agitación
- Temblores
- Cefalea
- Hormigueo
- Dolor o reacción local en el sitio del goteo
- Mareos
- Irritabilidad
- Prurito en la piel
- Arcadas
- Hinchazón de la cara, hinchazón de garganta o hinchazón combinada grave de cara, garganta o lengua debido a una reacción alérgica grave
- Hinchazón de brazos y piernas
- Náuseas
- Malestar torácico
- Opresión en la garganta
- Diarrea
- Cansancio
- Dolor muscular
- Espasmos musculares

- Lesiones ulcerosas graves de la piel
- Enrojecimiento de la piel

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Hinchazón alrededor de los ojos
- Ruidos respiratorios anómalos, incluidos pitidos (sibilancias)
- Dificultad para respirar (incluida la disnea)
- Extremidades frías (es decir, manos y pies)
- Presión arterial baja
- Estrechamiento de los vasos sanguíneos que causen una disminución de la circulación sanguínea
- Constricción repentina de la restricción bronquial del aire que entra y sale de los pulmones (broncoespasmo)
- Sensación de calor
- Aumento de la sudoración
- Lagrimeo
- Piel moteada
- Inquietud
- Respiración sibilante
- Frecuencia cardíaca disminuida
- Parada cardíaca
- Dolor en el pecho (no en el corazón)
- Inflamación de la membrana que recubre el globo ocular y el párpado
- Dolor abdominal
- Dolor articular
- Parada temporal o corte repentino de la respiración
- Pérdida de proteínas en la orina
- Síndrome nefrótico: hinchazón de las extremidades inferiores, hinchazón generalizada y pérdida de proteínas en la orina

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Myozyme

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas, si se mantiene a una temperatura de entre 2°C y 8°C y se conserva en un lugar protegido de la luz.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Myozyme

- El principio activo es alglucosidasa alfa. Un vial contiene 50 mg de alglucosidasa alfa. Después de la reconstitución, la solución contiene 5 mg de alglucosidasa alfa por ml y después de la dilución, la concentración varía desde 0,5 mg hasta 4 mg/ml.
- Los demás componentes son:
 - Manitol (E421)
 - dihidrógeno fosfato sódico monohidratado (E339)
 - fosfato disódico heptahidratado (E339)
 - polisorbato 80 (E433)

Aspecto de Myozyme y contenido del envase

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

El polvo es de color blanco o blanquecino. Después de la reconstitución, la solución es transparente, de incolora a amarillo pálido y puede contener partículas. La solución reconstituida debe diluirse posteriormente.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

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

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

Magyarország
sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 9705300

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH
Tel: +49 (0)6102 3674 0

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

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

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

Ελλάδα/Κύπρος
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 900 1600

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 422 0100

España
Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

France
Genzyme S.A.S.
Tél: +33 (0) 825 825 863

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia
Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

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

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

United Kingdom/Ireland
Genzyme Therapeutics Ltd. (United
Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso - reconstitución, dilución y administración

Myozyme se debe reconstituir con agua para inyección y, posteriormente, se debe diluir con una solución inyectable de cloruro sódico que contenga 9 mg/ml (0,9%) para su administración mediante perfusión intravenosa. La reconstitución y dilución deben realizarse de acuerdo con las normas de buena práctica de fabricación, especialmente en lo referente a la asepsia.

Debido a la naturaleza proteica del producto, se puede producir la formación de partículas en la solución reconstituida y en las bolsas de infusión final. Por tanto, debe utilizarse para su administración un filtro en línea de 0,2 micras de baja unión a proteínas. Se ha demostrado que el uso de un filtro en línea de 0,2 micras elimina las partículas visibles y no produce una pérdida aparente de la actividad de la proteína.

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

Utilice una técnica aséptica

• **Reconstitución**

Reconstituya cada vial de Myozyme de 50 mg con 10,3 ml de agua para inyección utilizando una jeringa con diámetro de aguja no superior al calibre 20. Añada el agua para inyección lentamente mediante goteo por el lado del vial y no directamente en el polvo liofilizado. Incline cada vial con cuidado y hágalo girar suavemente. No invierta, gire violentamente ni agite el vial. El volumen, una vez reconstituido, es de 10,5 ml con un contenido de 5 mg/ml, y la solución tiene una apariencia transparente, de incolora a amarillo pálido y puede contener partículas en forma de hebras finas y blancas o fibras traslúcidas. Haga una inspección inmediata de los viales reconstituidos para comprobar si la solución contiene partículas y si ha habido cambio de color. No utilice el vial si, al hacer la inspección inmediata, observa partículas extrañas distintas de las que se han descrito anteriormente o si la solución cambia de color. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente de 6,2.

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

• **Dilución**

Al hacer la reconstitución como se indica anteriormente, la solución reconstituida en el vial contiene 5 mg de alglucosidasa alfa por ml. El volumen reconstituido permite una extracción precisa de 10,0 ml (igual a 50 mg) de cada vial. La dilución posterior de la solución debe realizarse de la

siguiente manera: extraiga la solución reconstituida lentamente de cada vial hasta que se obtenga el volumen para la dosis del paciente utilizando una jeringa con diámetro de aguja no superior al calibre 20. La concentración final recomendada de alglucosidasa en las bolsas de 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 solución inyectable de cloruro sódico que contenga 9 mg/ml (0,9%), que se reemplazará con el Myozyme reconstituido. Inyecte poco a poco el Myozyme reconstituido directamente en la solución inyectable de cloruro sódico que contenga 9 mg/ml (0,9%). Remueva cuidadosamente la bolsa de infusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite la bolsa de infusión.

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

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

- **Administración**

Se recomienda iniciar la administración de la solución diluida en un plazo de tres horas. El tiempo total entre reconstitución y finalización de la perfusión no debe superar las 24 horas.

La pauta posológica recomendada de Myozyme es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada 2 semanas mediante perfusión intravenosa.

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