



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ALGLUCOSIDASA ALFA  
MYOZYME 50 mg POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA INFUSION  
INTRAVENOSA P.B.1.312

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros productos del tracto alimentario y del metabolismo. Enzimas.

**Código ATC:** A16AB07.

### 3.1. Farmacodinamia

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, alfa-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.

Mecanismo de acción: Se piensa que alglucosidasa alfa 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.





### 3.2. Farmacocinética

#### Distribución / Eliminación

Después de la primera y de la sexta infusión de alglucosidasa alfa, 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  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  $\text{mL}\cdot\text{h/kg}$ , y el volumen medio de distribución en estado estacionario ( $V_{ss}$ ) fue de 66,2  $\text{mL/kg}$  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 las dosis.

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 ( $\text{ml/h/kg}$ )	8,1 $\pm$ 1,8	8,9 $\pm$ 2,3	8,2 $\pm$ 2,4
$V_{ss}$ ( $\text{ml/kg}$ )	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  $AUC_{\infty}$  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.

#### Linealidad/No linealidad

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

### 3.3. Información preclínica 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 embrionofetal en un estudio embrionofetal 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 embrionofetal en





ratones, tras la administración de alglucosidasa alfa (10 - 40 mg/kg/día) con coadministración de difenhidramina, se observó un aumento de la incidencia, relacionada con el tratamiento, de casos de abortos y de partos prematuros. Este efecto era parcialmente atribuible a la toxicidad maternal, ya que se observó una reducción significativa en el consumo de alimentos y en el aumento del peso corporal.

#### 4. INDICACIONES

Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo para pacientes con diagnóstico confirmado de la enfermedad de Pompe.

#### 5. POSOLOGIA

##### 5.1. Dosis

20 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas por perfusión intravenosa.

##### 5.2. Dosis máxima

La dosis señalada. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

##### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

###### **Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática**

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

###### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales.

###### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales.

##### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

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

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 hasta que se alcance una velocidad máxima de 7 mg/kg/hora. La respuesta del paciente al tratamiento debe evaluarse de forma rutinaria conforme a una evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad.





## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuentes: Hipersensibilidad.

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Agitación.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Temblores, mareo, parestesia cefalea.

### **Trastornos oculares**

Frecuencia no conocida: Conjuntivitis.

### **Trastornos cardíacos**

Muy frecuentes: Taquicardia.

Frecuentes: Cianosis.

Frecuencia no conocida: Parada cardíaca, bradicardia.

### **Trastornos vasculares**

Muy frecuentes: Sofocoes.

Frecuentes: Hipertensión, palidez.

Frecuencia no conocida: Hipotensión, vasoconstricción.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy frecuentes: Taquipnea, tos.

Frecuentes: Oposición en la garganta.

Frecuencia no conocida: Parada respiratoria, dificultad respiratoria, broncoespasmo, sibilancia, edema faríngeo, disnea, estridor.





### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Vómitos

Frecuentes: Arcadas, náuseas, diarrea.

Frecuencia no conocida: Dolor abdominal.

### **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

Muy frecuentes: Urticaria, erupción cutánea, eritema, eritema maculopapular, eritema macular, eritema papular, prurito, hiperhidrosis.

Frecuencia no conocida: Edema periorbital, livedo reticularis, lagrimeo aumentado.

### **Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo**

Frecuentes: Espasmos musculares, sacudidas musculares, mialgia.

Frecuencia no conocida: Artralgia.

### **Trastornos renales y urinarios**

Frecuencia no conocida: Síndrome nefrótico, proteinuria.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Pirexia.

Frecuentes: Irritabilidad, escalofríos, molestias en el pecho, edema periférico, hinchazón local, fatiga, sensación de calor.

Frecuencia no conocida: Edema facial, frialdad periférica, dolor en el lugar de perfusión, reacción en el lugar de perfusión, inflamación en el lugar de la perfusión, induración en el lugar de la perfusión, extravasación en el lugar de la perfusión.

### **Exploraciones complementarias**

Muy frecuentes: Disminución de la saturación de oxígeno.

Frecuentes: Aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial y aumento de la temperatura corporal.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.





## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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 P-450.

### 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Se desconoce.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

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.

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.

### 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. En los pacientes con enfermedad infantil tratados con una dosis mayor (40mg/kg), se observó una tendencia a desarrollar más reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con enfermedad infantil que desarrollan niveles elevados de anticuerpos IgG parecen tener mayor riesgo de desarrollar, más frecuentemente, reacciones asociadas a la perfusión.







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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 predisponerle 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.

En los ensayos clínicos, la mayoría de los 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 niveles elevados 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.



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

La probabilidad de un resultado desfavorable y de desarrollar niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG parece mayor entre los pacientes negativos para CRIM (pacientes negativos para material inmunológico con reactividad cruzada en los que no se detectó proteína GAA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot") que entre los pacientes positivos para CRIM en los que se detectó la proteína GAA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot" y/o se predijo en función del genotipo. No obstante, también se pueden observar niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG en algunos pacientes positivos para CRIM. Se cree que la causa del resultado clínico desfavorable y el desarrollo de niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG es multifactorial. Los niveles 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. 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.

Se han notificado reacciones cutáneas extensas, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con alglucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas.

Se observó síndrome nefrótico en algunos pacientes con enfermedad de Pompe tratados con alglucosidasa alfa y que presentaban con niveles elevados de anticuerpos IgG ( $\geq 102.400$ ). En estos pacientes la biopsia renal mostró depósito de inmunocomplejos. Los pacientes mejoraron después de interrumpir el tratamiento. Por tanto, se recomienda realizar análisis de orina periódicos a los pacientes que presenten niveles elevados de anticuerpos IgG. Se debe monitorizar a los pacientes durante el tratamiento con alglucosidasa alfa para los signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por el sistema inmunitario que afecten a la piel y otros órganos. En caso de que se produzcan reacciones inmunitarias, se debe considerar la interrupción de la administración de alglucosidasa alfa e iniciar un tratamiento médico adecuado. Los riesgos y beneficios de una nueva administración de alglucosidasa alfa tras una reacción inmunológica deben ser considerados. En algunos pacientes se ha logrado reiniciar con éxito el tratamiento y han continuado recibiendo alglucosidasa alfa bajo una estrecha supervisión clínica.







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

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

Los pacientes con enfermedad de Pompe tratados con agentes inmunosupresores pueden tener además un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves, por lo que se recomienda vigilancia. Se han observado infecciones respiratorias mortales y potencialmente mortales en algunos de estos pacientes.

### 8.2. Embarazo

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 humanos.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

### 8.3. 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.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

### 8.4. 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.





### **8.5. 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 ha notificado mareo 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.

## **9. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

## **10. 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.

## **11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA**

### **USO HOSPITALARIO**

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## **12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO**

Noviembre de 2020

