

MYOZYME[®]
(alfa-alglicosidase)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
50MG

MYOZYME®
alfa-*l*glicosidase

APRESENTAÇÕES

MYOZYME 50 mg pó liofilizado para solução injetável – um frasco-ampola contendo 52,5 mg de alfa-*l*glicosidase, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição, acondicionado em cartucho de cartolina.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de MYOZYME 50 mg contém 52,5 mg de alfa-*l*glicosidase, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição.

Excipientes: manitol, polissorbato 80, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e fosfato de sódio monobásico monoidratado.

1. INDICAÇÕES

MYOZYME é indicado para o uso prolongado, como terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da alfa *l*glicosidase ácida).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de alfa-*l*glicosidase foi avaliada em três estudos clínicos com pacientes que nunca haviam recebido terapia de reposição enzimática no início do tratamento e está detalhada a seguir. Além disso, diversos outros estudos e programas de acesso expandido foram realizados.

O estudo principal, AGLU01602, é um estudo clínico controlado historicamente, multicêntrico e internacional, realizado em 18 pacientes com a forma infantil da doença de Pompe, não dependentes de ventilação mecânica e com idades de sete meses ou menos na época da primeira infusão. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, a fim de receberem 20 mg/kg ou 40 mg/kg de alfa-*l*glicosidase a cada duas semanas, com duração de tratamento variando de 52 a 106 semanas. O resultado principal era a proporção de pacientes vivos e sem ventilação invasiva aos 18 meses de idade (período para o evento). Um grupo não tratado, derivado de um estudo retrospectivo de história natural (n = 62), serviu como grupo controle para avaliação do resultado primário. A condição cardíaca e a função motora foram avaliadas como resultados secundários.

O resultado primário de eficácia para o estudo AGLU01602 foi obtido. No marco de 18 meses, 13 dos 18 pacientes do AGLU01602 estavam vivos e sem ventilação invasiva, três estavam recebendo assistência ventilatória invasiva e dois pacientes que não tinham atingido a idade de 18 meses ao final do estudo foram excluídos da análise, embora ainda estivessem vivos e sem a assistência ventilatória invasiva naquele momento. Os dados para o resultado primário são detalhados na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1. Sobrevivência sem ventilador invasivo aos 18 meses no AGLU01602 e sobrevivência geral no subgrupo de controle histórico do AGLU01602

Proporção dos pacientes vivos e sem assistência ventilatória invasiva no AGLU01602					Proporção dos pacientes vivos no subgrupo de controle histórico		
N	Pacientes vivos e sem assistência ventilatória invasiva	Pacientes excluídos ¹	Pacientes que interromperam ²	Estimativa da proporção e 95% de IC ³	N ⁴	Pacientes vivos	Estimativa de proporção e 95% de IC ⁵
18	13	2	3	83,3% (66,1; 100)	61	1	1,9% (0; 5,5)

¹ Os pacientes excluídos referem-se àqueles que não atingiram o limite de idade de 18 meses, mas não receberam ventilação invasiva ao final do estudo. O paciente 315 foi excluído na idade de 15,9 meses, e o paciente 318 na idade de 17,9 meses.

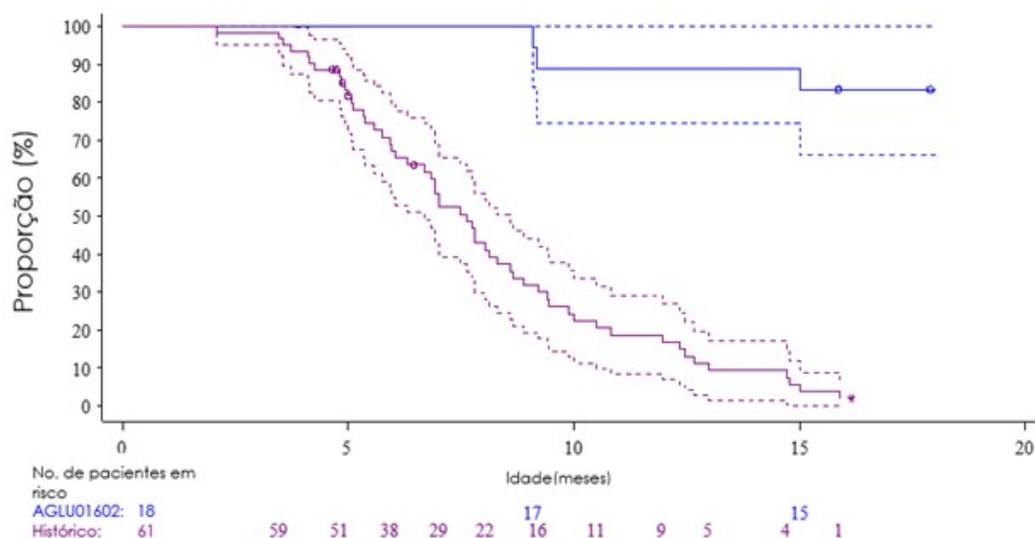
² Os pacientes que interromperam são aqueles que receberam ventilação invasiva antes da idade limite.

³ As proporções são da análise de Kaplan-Meier do tempo para ventilação invasiva ou óbito.

⁴ Um paciente foi excluído dessa análise, já que a data da morte era desconhecida.

⁵ As proporções são da análise de Kaplan-Meier do tempo para óbito.

Figura 1. Estimativa de tempo de Kaplan-Meier para ventilação invasiva ou morte a partir da data de nascimento até 18 meses de idade (comparação ao subgrupo de controle histórico): AGLU01602



A linha em azul indica a estimativa de Kaplan-Meier da proporção dos pacientes vivos e sem a ventilação invasiva em função da idade. A linha pontilhada em azul mostra 95% de IC para esta estimativa. A linha em roxo indica a estimativa de Kaplan-Meier da proporção dos pacientes vivos em função da idade no subgrupo controle. As linhas pontilhadas roxas mostram 95% de IC para esta estimativa. Os círculos indicam as observações excluídas (pacientes 315 e 318). Três pacientes não atingiram esse resultado, uma

vez que precisaram da assistência ventilatória invasiva [paciente 301, com idade de 15 meses (semana 43); paciente 319, com idade de 9,1 meses (semana 32); e paciente 317, com idade de 9,2 meses (semana 13)].

* O asterisco indica que um paciente do grupo de controle histórico permaneceu vivo aos 18 meses de idade; esse paciente morreu aos 44 meses.

O tratamento com alfa-*glucosidase* aumentou enormemente a sobrevivência dos pacientes, conforme avaliado aos 18 meses de idade (Tabela 2).

Tabela 2. Taxas de sobrevivência aos 18 meses no AGLU01602 e no subgrupo do controle histórico do AGLU01602

AGLU01602					Subgrupo do controle histórico AGLU01602		
N	Pacientes vivos	Pacientes excluídos ¹	Pacientes que interromperam ¹	Estimativa da proporção e 95% de IC ²	N ³	Pacientes vivos	Estimativa da proporção e 95% de IC ⁴
18	15	3	0	100% (58,6; 96,4)	61	1	1,9% (0; 5,5)

¹ Os pacientes excluídos referem-se àqueles que não atingiram 18 meses de idade antes do final do estudo, mas permaneceram vivos ao final do estudo; os que interromperam referem-se aos pacientes que morreram aos 18 meses de idade.

² A proporção é da análise de Kaplan-Meier no momento da morte; metodologia exata binomial foi utilizada para calcular 95% de IC nesse caso.

³ Um paciente foi excluído dessa análise, já que a data da morte era desconhecida.

⁴ Estimativa da proporção e 95% de IC com base na análise de Kaplan-Meier no momento da morte.

As alterações dos valores iniciais em relação aos do mês 12 no índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) foram medidas por meio de ecocardiograma. Para os 14 pacientes que realizaram ecocardiograma inicial e na semana 52, todos apresentaram diminuições nos valores do IMVE (diminuição média de 118 g/m², variação de 45 a 193 g/m²). Treze pacientes (72%) obtiveram ganhos na função motora em relação aos valores de referência iniciais, conforme medidos por meio dos escores idade-equivalentes do desempenho motor da Escala Motora Infantil Alberta (AIMS).

Dezesseis dos 18 pacientes que participaram do Estudo AGLU01602 foram incluídos em um estudo de extensão (AGLU02403) por até 150 semanas. Um paciente morreu e não entrou no estudo de extensão. Um segundo paciente continuou o tratamento sob um programa de acesso expandido internacional. No final do estudo, 14 de 16 pacientes (87,5%) estavam vivos, e 9 de 16 pacientes (56,3%) estavam vivos e sem necessidade de assistência ventilatória invasiva. Um paciente morreu após o fim do estudo, e outro após sair do estudo.

Tabela 3: Análise do modelo de regressão de Cox: estimativa do efeito da alfa-*glucosidase* sobre a sobrevida livre de ventilação invasiva, sobrevida livre de ventilação e sobrevida geral utilizando AGLU01602/AGLU02403 e pacientes de grupo de controle histórico.

Número de pacientes tratados	Número de pacientes do comparador de controle histórico	Resultado	Proporção de risco do efeito do tratamento	Intervalo de confiança 95%	valor-p
N = 18	N = 61	Sobrevida livre de ventilação invasiva	0,09	0,038; 0,215	< 0,0001
		Sobrevida livre de qualquer ventilação	0,13	0,059; 0,294	< 0,0001
		Sobrevida	0,05	0,016; 0,141	< 0,0001

Observação: Os resultados são de uma análise de regressão de riscos proporcionais de Cox que inclui o tratamento como uma covariável dependente do tempo e também se ajusta por idade de diagnóstico e idade de início dos sintomas. Os dados até o fim do estudo AGLU02403 (12 de junho de 2006) estão incluídos nos modelos.

Na última avaliação, sete pacientes (38,9%) tiveram massa ventricular esquerda dentro dos limites normais, e a média de IMVE tinha diminuído 40%. No final do estudo de extensão, um total de onze pacientes (61%) adquiriu novas habilidades motoras com o tratamento com alfa-*glucosidase*, incluindo a obtenção de deambulação independente, conforme avaliado pela AIMS e escores de marcos motores. Os sete pacientes restantes (38,9%) foram classificados como não respondedores motores no final do estudo, e tiveram habilidades motoras grossas mínimas ou não significativas. Três pacientes tiveram ganhos motores significativos durante o estudo, mas que não foram mantidos até o final.

O estudo AGLU01702 era um estudo clínico aberto, multicêntrico, internacional, com 21 pacientes com a forma infantil da doença, que tinham idades entre três meses e três anos e meio quando começaram o tratamento. Todos os pacientes receberam 20 mg/kg de alfa-*glucosidase* em semanas alternadas, por até 168 semanas. Cinco dos 21 pacientes estavam recebendo assistência ventilatória invasiva no momento da primeira infusão.

A medida de desfecho primário era a proporção de pacientes vivos no término do tratamento. No final do estudo, 15 dos 21 pacientes (71,4%) permaneceram vivos. Nenhuma das mortes foi avaliada como relacionada ao tratamento com alfa-*glucosidase*. O efeito do tratamento com alfa-*glucosidase* sobre a sobrevivência também foi avaliado, utilizando um modelo de risco proporcional de Cox para adequação do tempo para o evento, a partir do diagnóstico da doença. Os pacientes tratados foram comparados com os pacientes não tratados de um grupo de referência anterior. Os resultados da análise da Cox (Tabela 4) indicam que neste estudo, alfa-*glucosidase* reduziu o risco de morte em 79% (razão de risco 0,209), o que é também altamente significativo.

Tabela 4. Resultados sobre a sobrevivência para o estudo AGLU01702 utilizando o modelo de regressão de Cox

Pacientes tratados	Controle de referência histórica	Resultado	Razão de risco do efeito do tratamento	95% do intervalo de confiança (IC)	Valor p
N = 21	N = 84	Sobrevivência	0,209	(0,083; 0,524)	0,0009

Observação: Os resultados foram obtidos a partir da análise de regressão de risco proporcional de Cox, que inclui o tratamento como uma covariável dependente do tempo, e também a idade do diagnóstico e a idade no surgimento do sintoma. A análise foi feita do momento do diagnóstico até o final do estudo (14 de julho de 2006).

Dezesseis pacientes estavam sem assistência ventilatória invasiva no momento da primeira infusão. No final do estudo, sete (43,8%) pacientes permaneceram sem ventilação invasiva, cinco morreram e quatro ficaram dependentes de ventilação invasiva.

Quinze dos 21 pacientes (71%) apresentaram melhora na cardiomiopatia, conforme avaliados por meio de diminuição na massa ventricular esquerda da primeira à última avaliação do estudo. Dois outros pacientes mantiveram a massa do ventrículo esquerdo (MVE) normal em todo o estudo. Treze de 21 pacientes (61,9%) tiveram ganhos mensuráveis na função motora, como determinado pelos aumentos nos escores idade-equivalente a partir da linha de base na Escala AIMS e/ou Escala de Desenvolvimento Motor de Peabody. Os pacientes restantes (8 de 21, 38,9%) não demonstraram ganhos mensuráveis durante essas avaliações motoras.

O estudo AGLU02704 foi um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado de 90 pacientes (45 homens, 45 mulheres) com doença de Pompe de início tardio, que variaram em idade de 10 a 70 anos no início do tratamento. Todos os pacientes eram virgens em relação à terapia de reposição enzimática. Os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 e receberam 20 mg/kg de alfa-*glucosidase* (n = 60) ou placebo (n = 30) em semanas alternadas, por 78 semanas (18 meses). No início do estudo, todos os pacientes eram capazes de andar (alguns exigiam dispositivos auxiliares de marcha), não necessitavam de assistência ventilatória invasiva ou ventilação não invasiva enquanto acordados e sentados, e tinham uma capacidade vital forçada (CVF) entre 30% e 79% da prevista nesta posição. Pacientes que não puderam andar 40 metros em seis minutos ou que foram incapazes de realizar teste de função pulmonar e muscular apropriado foram excluídos do estudo.

As avaliações do resultado de eficácia coprimária foram a distância caminhada em metros, em seis minutos (teste de caminhada de seis minutos 6MWT) e a CVF% prevista na posição sentada. Após 78 semanas, os pacientes tratados com alfa-*glucosidase* mostraram melhora na distância caminhada, conforme medido pelo 6MWT, e na estabilização da função pulmonar, conforme medido pela CVF% prevista, em comparação à pacientes tratados com placebo. A distância média caminhada estimada em seis minutos aumentou 25,13 metros para os pacientes que receberam alfa-*glucosidase* e diminuiu 2,99 metros para os pacientes que receberam placebo, indicando um efeito estatisticamente significativo do tratamento com alfa-*glucosidase*, em comparação ao placebo, de +28,12 metros (p = 0,0347). A CVF% média estimada prevista aumentou 1,20% para os pacientes tratados com alfa-*glucosidase* e diminuiu

2,20% para os pacientes que receberam placebo, com efeito estatisticamente significativo de 3,40% ($p = 0,0055$). Os resultados são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Mudança a partir da linha de base: resultados da eficácia no estudo controlado por placebo

		alfa-<i>g</i>licosidase (N = 60)	Placebo (N = 30)
Distância do teste de caminhada de seis minutos (metros)			
Linha de base pré-tratamento	Média ± d.p.	332,20 ± 126,69	317,93 ± 132,29
Semana 78 / última observação	Média ± d.p.	357,85 ± 141,32	313,07 ± 144,69
Mudança estimada da linha de base na semana 78 / última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%)	25,13* (10,07; 40,19)	-2,99* (-24,16; 18,18)
Diferença estimada entre os grupos na mudança da linha de base na semana 78 / última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%) Valor p		28,12* (2,07; 54,17) 0,0347
Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney	valor p		0,0283
Capacidade vital forçada (percentual do normal previsto)			
Linha de base pré-tratamento	Média ± d.p.	55,43 ± 14,44	53,00 ± 15,66
Semana 78 / última observação	Média ± d.p.	56,67 ± 16,17	50,70 ± 14,88
Mudança estimada da linha de base à semana 78 / Última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%)	1,20* (-0,16; 2,57)	-2,20* (-4,12; -0,28)
Diferença estimada entre os grupos na mudança da linha de base à semana 78 / última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%) Valor p		3,40* (1,03; 5,77) 0,0055
Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor p		0,0026

* Estimativas são baseadas na ANCOVA, ajustes para randomização strata são baseados em observação.

O uso de ITI e alfa-*g*licosidase foi avaliado em um ensaio clínico e uma revisão retrospectiva de prontuários de pacientes virgens à terapia de reposição enzimática (TER) no início do tratamento e um ensaio clínico de pacientes que já receberam alfa-*g*licosidase no momento do início do ITI.

Uma revisão retrospectiva da carta em Duke Center identificou 21 pacientes CRIM-negativos de IOPD os quais 19 pacientes eram TRE virgens na altura da iniciação de ITI. Dos 21 pacientes, 16 sobreviveram ao final deste estudo, com mediana de tempo desde a iniciação da TRE até a última avaliação de 44,6 meses

(variação: 5,7 a 105,47); 5 pacientes morreram devido à insuficiência respiratória e progressão da doença, todos os quais foram virgens a TRE no início do tratamento TRE + ITI. Pacientes mais jovens diagnosticados e tratados precocemente e que receberam ITI concomitantemente ao início da TRE tiveram uma tendência para uma melhor taxa de sobrevivência do que os pacientes tratados com regime semelhante em uma idade avançada. Os dados do estudo demonstraram que o ITI profilático previne ou reduz a ocorrência de anticorpos contra a alfa-*glucosidase* ao longo do tempo, o que pode manter o benefício clínico da TRE e melhorar a sobrevivência em pacientes com IOPD CRIM-negativos.

Os resultados do estudo aberto em 4 pacientes com IOPD CRIM-negativos mais novos que 6 meses (estudo AGLU03807) foram consistentes com o que foi observado no estudo retrospectivo de Duke. Dois pacientes morreram durante o curso do estudo. Nenhum dos eventos que levaram à morte foi avaliado pelo investigador em relação à alfa-*glucosidase* ou ao regime de ITI.

O estudo AGLU03707 foi um ensaio aberto em 4 pacientes de IOPD CRIM-negativos que tinham menos de 3 anos de idade no momento do ingresso e apresentavam formas graves de doença de Pompe. Todos os pacientes tinham sido tratados com TRE por vários meses e tinham títulos elevados de anticorpos contra a alfa-*glucosidase* ao entrarem no estudo. Os pacientes receberam 1 de 2 regimes diferentes de ITI em associação com alfa-*glucosidase* e completaram pelo menos 1 ciclo completo de ITI. Os anticorpos contra a alfa-*glucosidase* demonstraram flutuações, mas geralmente diminuíram ou permaneceram estáveis durante o estudo em comparação com os valores basais. A melhora clinicamente significativa nos desfechos de eficácia não foi observada nos pacientes tratados durante o estudo. Três de 4 pacientes morreram (arritmia (n = 1), influenza (n = 1), causa da morte desconhecida para o terceiro paciente). A morte por insuficiência respiratória devido à infecção por influenza A foi considerada como possivelmente relacionada ao tratamento com ITI.

O AGLU02804 era um estudo clínico aberto, de centro único, que avaliou a eficácia de alfa-*glucosidase* em cinco pacientes da doença de Pompe de início tardio e idade variando de 5 a 15 anos no início do tratamento. Os pacientes receberam 20 mg/kg de alfa-*glucosidase* em semanas alternadas, durante 26 semanas. Todos os pacientes eram capazes de andar e todos, exceto um, não necessitavam de qualquer forma de assistência ventilatória (um paciente necessitava de ventilação não invasiva noturna). Dos três pacientes com envolvimento pulmonar significativo na linha de base (com CVF prevista na posição sentada variando de 58 a 67%), dois demonstraram progressos clinicamente significativos na CVF (+11,5 e +16%) na posição sentada na semana 26. A avaliação da função motora foi realizada utilizando o teste de caminhada de seis minutos (*6MWT*). Três dos pacientes demonstraram progresso clinicamente significativo, variando de 41 a 118 metros no *6MWT* em uma velocidade rápida na semana 26. Um paciente apresentou progressos no *6MWT* em velocidade confortável.

Referências bibliográficas

1. Kishnani P.S., Corzo D., Nicolino M., et al. Recombinant human acid α -*glucosidase*. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68(2): 99-109

2. Nicolino M, Byrne B., Wraith J.E., et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009; 11(3): 210–219.
3. Van der Ploeg AT., Clemens P.R., Corzo D., et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1396-1406.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A doença de Pompe (também conhecida como deficiência de maltase ácida, doença de depósito de glicogênio Tipo II ou glicogenose Tipo II) é um transtorno hereditário do metabolismo do glicogênio, causado pela deficiência da atividade da enzima lisossômica alfa glicosidase ácida (GAA). A doença de Pompe ocorre devido ao acúmulo intralissossômico de glicogênio em vários tecidos, particularmente no músculo cardíaco e nos músculos esqueléticos, levando ao desenvolvimento de cardiomiopatia, debilidade muscular progressiva e prejuízo da função respiratória.

A alfa-*alglicosidase* representa uma fonte exógena de GAA. Alfa-*alglicosidase* se liga aos receptores de manose-6-fosfato na superfície da célula, por meio das cadeias de carboidrato da molécula e após a ligação, alfa-*alglicosidase* é internalizado e transportado para os lisossomos, onde passa por clivagem proteolítica que resulta no aumento de sua atividade enzimática. Então, alfa-*alglicosidase* exerce atividade enzimática de clivagem do glicogênio no lisossomo.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de alfa-*alglicosidase* foi avaliada em 15 pacientes no estudo principal AGLU01602, com idades variando de um mês a sete meses, durante a primeira infusão, que receberam 20 mg/kg ou 40mg/kg (como infusão aproximada de 4 a 6,5 horas) de alfa-*alglicosidase* a cada duas semanas. A avaliação da concentração da alfa-*alglicosidase* no plasma foi baseada em ensaio de atividade utilizando substrato artificial. A exposição sistêmica foi aproximadamente proporcional à dose entre as doses de 20 e 40mg/kg.

Após a primeira e a sexta infusão de alfa-*alglicosidase*, as concentrações máximas médias plasmáticas ($C_{m\acute{a}x}$) variaram de 178,2 a 263,7 $\mu\text{g/mL}$ para os grupos de dose de 20mg/kg e 40 mg/kg. A área média sob a curva de tempo de concentração do plasma (AUC_{∞}) variou de 977,5 a 1.872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ para os grupos de dose de 20mg/kg e 40mg/kg. A depuração plasmática média (CL) foi 21,9 mL/kg/h e o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) foi 66,2 mL/kg para ambos os grupos de dose, com uma pequena variabilidade entre os pacientes de 15% e 11%, respectivamente. A meia-vida média de eliminação ($t_{1/2}$) foi de 2,75 horas para os dois grupos de dose.

A farmacocinética da alfa-*alglicosidase* também foi avaliada em 14 pacientes no estudo de apoio AGLU01702, com idades variando de seis meses a três anos e meio, durante a primeira infusão. Os pacientes receberam 20 mg/kg de alfa-*alglicosidase* através de infusão com duração aproximada de quatro horas a cada duas semanas. Os parâmetros farmacocinéticos eram similares àqueles observados para o grupo de dose de 20 mg/kg no estudo AGLU01602.

A farmacocinética da alfa-*alglicosidase* foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de pacientes com início tardio da doença de Pompe, em 32 pacientes variando de 21 a 70 anos de idade, que receberam 20 mg/kg de alfa-*alglicosidase* em semanas alternadas. AUC e $C_{\text{máx}}$ foram similares às visitas nas semanas 0, 12 e 52, indicando que a farmacocinética de alfa-*alglicosidase* não é dependente do tempo. Na semana 52 da administração quinzenal, as estimativas de AUC (2710 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), $C_{\text{máx}}$ (370 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) e depuração (639 mL/h) foram determinadas em estado de equilíbrio.

A depuração média mais alta (42%) foi observada na semana 52, em quatro dos cinco pacientes que foram positivos para anticorpos que inibem a captação celular da enzima em ensaio “in vitro”. A farmacocinética em quatro desses cinco indivíduos com o tempo indicou aumento na depuração, com aumento do título da IgG. O status de anticorpo inibitório positivo correlacionou-se aos títulos mais altos de IgG em pacientes que receberam alfa-*alglicosidase*. Não houve relação aparente entre a inibição de captação e a eficácia.

A farmacocinética do alfa-*alglicosidase* foi avaliada em um estudo com cinco pacientes com doença de Pompe de início tardio com idade de cinco a quinze anos, que receberam 20 mg/kg de alfa-*alglicosidase* a cada duas semanas. Não houve diferença no perfil farmacocinético do alfa-*alglicosidase* nos pacientes com início tardio da doença, quando comparados aos pacientes com a forma infantil da doença.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MYOZYME é contraindicado a pacientes que já demonstraram hipersensibilidade grave (reação anafilática) à alfa-*alglicosidase* ou a qualquer um dos componentes do medicamento. Os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento, nesses casos, deverão ser cuidadosamente avaliados pelo médico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de reações de hipersensibilidade

REAÇÕES ANAFILÁTICAS QUE ENVOLVEM RISCO DE MORTE, INCLUINDO CHOQUE ANAFILÁTICO, FORAM OBSERVADAS EM PACIENTES DURANTE A INFUSÃO DE ALFA-ALGLICOSIDASE.

POR CAUSA DO POTENCIAL DE REAÇÕES GRAVES DURANTE A INFUSÃO, PROCEDIMENTOS DE SUPORTE MÉDICO APROPRIADOS DEVEM ESTAR IMEDIATAMENTE DISPONÍVEIS QUANDO ALFA-ALGLICOSIDASE FOR ADMINISTRADO.

Reações graves de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas com risco de morte, foram observadas em pacientes durante a infusão de alfa-*alglicosidase*, algumas das quais eram mediadas por IgE. Um pequeno número de pacientes desenvolveu choque anafilático e/ou parada cardíaca durante a infusão de alfa-*alglicosidase*, o que requereu medidas de suporte avançado.

Se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade ou anafiláticas, a descontinuação imediata da administração de alfa-*alglicosidase* deve ser considerada e deve ser iniciado tratamento médico apropriado. Devido ao potencial para reações graves à infusão, medidas apropriadas de suporte médico, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, especialmente para pacientes com hipertrofia cardíaca e pacientes com comprometimento significativo da função respiratória, devem estar prontamente disponíveis quando alfa-*alglicosidase* for administrado.

Risco de reações de infusão

Reações de infusão ocorreram em aproximadamente 50% dos pacientes com doença de início precoce (infantil), tratados com alfa-*alglicosidase* por 52 semanas, em dois estudos clínicos. Em um teste randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de pacientes com doença de Pompe de início tardio, 28% dos pacientes do grupo de tratamento da alfa-*alglicosidase* sofreram reações associadas à infusão. As reações de infusão podem ocorrer a qualquer tempo durante a infusão, e dentro de poucas horas após a infusão de alfa-*alglicosidase*, e são mais prováveis com taxas mais altas de infusão. A maioria das reações foi considerada leve a moderada; algumas reações foram graves. Alguns pacientes foram pré-tratados com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides. Reações de infusão podem ocorrer em pacientes após receberem pré-tratamento com antipiréticos, anti-histamínicos ou corticosteroides.

Se ocorrer reação de infusão, independentemente de pré-tratamento, reduzir a taxa de infusão, interrompê-la temporariamente e/ou administrar anti-histamínicos e/ou antipiréticos. Estas condutas podem melhorar os sintomas.

Se ocorrerem reações de infusão graves, a descontinuação imediata da administração de alfa-*alglicosidase* deve ser considerada e medidas de assistência médica apropriadas, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, devem estar disponíveis.

Pacientes que experimentaram reações de infusão devem ser tratados com cuidado durante a readministração de alfa-*alglicosidase*.

Pacientes com doença de Pompe avançada podem ter funções cardíaca e respiratória comprometidas, o que pode predispor-los a um risco maior de complicações graves de reações de infusão. Portanto, esses pacientes devem ser monitorados mais cuidadosamente durante a administração de alfa-*alglicosidase*.

Precauções Gerais

Pacientes com doença aguda subjacente, na ocasião da infusão de alfa-*alglicosidase*, podem apresentar maior risco de reações de infusão. Deve-se considerar cuidadosamente o estado clínico do paciente antes da administração de alfa-*alglicosidase*.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes desenvolveu anticorpos do tipo IgG para a alfa-*alglicosidase*, tipicamente dentro de três meses de tratamento. Pacientes com a forma infantil tratados com doses maiores de alfa-*alglicosidase* apresentaram tendência a desenvolver resposta mais robusta de anticorpos e experimentaram mais reações de infusão. É recomendado que os pacientes sejam

monitorados periodicamente para a formação de anticorpos do tipo IgG. O efeito do desenvolvimento de anticorpos sobre a eficácia de alfa-*alglicosidase* em longo prazo não é totalmente compreendido.

Há uma observação que alguns pacientes que desenvolveram títulos altos e prolongados de anticorpos do tipo IgG, incluindo pacientes com Material Imunológico Reativo Cruzado (CRIM) negativo (isto é, pacientes nos quais nenhuma proteína endógena GAA foi detectada por análise de “Western blot”, e/ou previstos com base no genótipo), podem ter a eficácia clínica reduzida no tratamento com alfa-*alglicosidase*. A causa de resposta clínica mais pobre em alguns desses pacientes é considerada multifatorial (vide *Imunomodulação*).

Alguns pacientes com a forma infantil e tardia da doença, positivos para IgG em estudos clínicos, e que foram avaliados de forma retrospectiva quanto à presença de anticorpos inibidores, apresentaram resposta positiva para a inibição da atividade da enzima e/ou testes de recaptção “in vitro”. Entretanto, a relevância clínica desta inibição “in vitro” não é clara.

Um pequeno número de pacientes apresentou resposta positiva para anticorpos do tipo IgE específicos para alfa-*alglicosidase*, alguns dos quais experimentaram reações anafiláticas. O teste foi realizado tipicamente para reações de infusão, sugestivas de reações de hipersensibilidade. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos, usando taxas mais lentas e/ou doses iniciais mais baixas e continuaram a receber tratamento com alfa-*alglicosidase* sob atenta supervisão clínica.

Reações cutâneas graves e possivelmente imunomediadas foram relatadas com alfa-*alglicosidase*, incluindo lesões de pele ulcerativas e necrosantes. A biópsia de pele em um paciente demonstrou deposição de anticorpos anti-rhGAA na lesão. Síndrome nefrótica foi observada em poucos pacientes com doença de Pompe tratados com alfa-*alglicosidase* e que tinham títulos elevados de anticorpos do tipo IgG ($\geq 102,400$). Nestes pacientes, a biópsia renal foi consistente com depósito de imunocomplexo. Os pacientes apresentaram melhora após o tratamento ser interrompido. Portanto, é recomendado realizar exame de urina periodicamente para pacientes com títulos elevados do anticorpo do tipo IgG.

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de reações sistêmicas mediadas por complexo imune, envolvendo a pele e outros órgãos enquanto recebem alfa-*alglicosidase*. Se ocorrerem reações imunomediadas, a descontinuação da administração de alfa-*alglicosidase* deve ser considerada, e o tratamento médico apropriado iniciado. Os riscos e benefícios da readministração de alfa-*alglicosidase* após reação imunomediada devem ser considerados. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos com sucesso e continuaram a receber alfa-*alglicosidase* sob atenta supervisão clínica.

Imunomodulação

Dados de imunogenicidade de ensaios clínicos e literatura publicada em pacientes CRIM-negativos do infantil-onset (IOPD) sugerem que a administração do regime da indução da tolerância imune (ITI) dada

aos pacientes virgens ao alfa-*glucosidase* (ITI profilático) pode ser eficaz em prevenir ou reduzir o desenvolvimento de títulos de anticorpos elevado sustentado (HSAT) contra a alfa-*glucosidase*. Os dados de um pequeno número de pacientes previamente tratados com HSAT, com ou sem atividade inibitória, mostraram efeito limitado de tratamento. As melhores respostas ao tratamento foram observadas em pacientes mais novos com doença menos avançada que receberam ITI profilático antes do desenvolvimento de HSAT, que sugere que a iniciação adiantada do ITI possa conduzir a resultados clínicos melhorados. Os regimes de ITI podem precisar ser adaptados às necessidades individuais do paciente (vide Resultado de Eficácia). Pacientes com Doença de Pompe apresentam maior risco de infecções respiratórias, devido aos efeitos progressivos da doença sobre os músculos respiratórios. Os pacientes com Pompe tratados com agentes imunossupressores têm maior risco de desenvolver infecções graves e a vigilância é recomendada. Infecções respiratórias fatais e com risco de vida foram observadas em alguns destes pacientes.

Risco de arritmia cardíaca e de morte súbita durante anestesia geral para colocação de cateter venoso central

Deve-se tomar cuidado ao administrar anestesia geral para a colocação de cateter venoso central ou para outros procedimentos cirúrgicos em pacientes com doença de Pompe infantil com hipertrofia cardíaca.

Arritmia cardíaca, incluindo fibrilação ventricular, taquicardia e bradicardia ventricular, resultando em parada cardíaca ou óbito, ou requerendo ressuscitação cardíaca ou desfibrilação, foi associada ao uso de anestesia geral em pacientes com doença de Pompe infantil com hipertrofia cardíaca.

Risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda

Insuficiência cardiorrespiratória aguda requerendo intubação e suporte inotrópico foi observada após infusão de alfa-*glucosidase* em poucos pacientes com a forma infantil da doença de Pompe com hipertrofia cardíaca subjacente, possivelmente associada à sobrecarga de fluidos com a administração intravenosa de alfa-*glucosidase*.

Testes de laboratório úteis para o monitoramento dos pacientes

É altamente recomendável que os pacientes sejam monitorados periodicamente para a formação de anticorpo do tipo IgG. Sugere-se que amostras basais de sangue sejam coletadas antes da primeira infusão, para servir como parâmetro para os títulos de anticorpos em caso de ocorrência de eventos adversos significativos.

Pacientes tratados que experimentam uma diminuição do benefício apesar da manutenção do tratamento com alfa-*glucosidase*, nos quais há suspeita de que os anticorpos tenham um papel, podem ser testados quanto à neutralização da recaptação da enzima ou da atividade.

Os pacientes que experimentam reações de infusão sugestivas de reações de hipersensibilidade também podem ser testados para anticorpos do tipo IgE para alfa-*glucosidase*.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Um estudo para avaliar o impacto de alfa-*alglicosidase* sobre a fertilidade e o desenvolvimento embrionário precoce em camundongos foi realizado com doses de 10, 20 ou 40 mg/kg em dias alternados, administradas em machos durante, no mínimo, nove semanas, e em fêmeas durante duas semanas antes da coabitação. Doses de alfa-*alglicosidase* até 40 mg/kg não tiveram efeito sobre o acasalamento e a fertilidade quando administradas em dias alternados a camundongos machos e fêmeas.

Nenhum estudo foi efetuado para avaliar os efeitos carcinogênicos e mutagênicos de alfa-*alglicosidase*.

Gravidez

A quantidade limitada de dados de relatórios pós-comercialização e relatos de casos publicados com o uso de alfa-*alglicosidase* em mulheres grávidas não identificaram o risco associado de MYOZYME com aborto espontâneo, adversidades maternas ou desfechos fetais. Houve relatos de hérnia diafragmática, defeito do septo atrial e “truncus arteriosus” persistentes na experiência pós-comercialização, no entanto, a relação de MYOZYME com esses eventos é desconhecida. O risco histórico estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo na população indicada é desconhecido. Todas as gestações têm um risco histórico de defeitos congênitos, perda ou outros resultados adversos.

A continuação do tratamento para Doença de Pompe durante a gravidez deve ser individualizada a cada gestante. Doença de Pompe não tratada pode resultar no agravamento dos sintomas da doença em mulheres grávidas.

Foram realizados estudos de reprodução em fêmeas de camundongo e coelhas grávidas em doses de até 40 mg/kg/dia de alfa-*alglicosidase* (cerca de duas vezes a dose quinzenal humana recomendada), que não revelaram qualquer evidência de comprometimento da fertilidade ou toxicidade para o desenvolvimento embrionário fetal. No estudo de desenvolvimento embrionário fetal em coelhas, foram observados poucos casos de aborto e parto prematuro (incidência total de 4,3% e 3,2%, respectivamente).

Lactação

Alfa-*alglicosidase* pode ser excretado no leite humano. No entanto, não há riscos identificados com o uso no lactente amamentado. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica materna por MYOZYME e quaisquer efeitos adversos potenciais de MYOZYME na criança amamentada ou da condição materna subjacente.

A mulher lactante deve considerar interromper a amamentação, bombear e descartar o leite materno durante a administração de MYOZYME e pelas 24 horas seguintes a fim de minimizar a exposição ao medicamento pelo lactente amamentado.

Fertilidade

A quantidade limitada de dados de estudos clínicos, relatórios pós-comercialização e relatos de casos publicados com o uso de alfa-amilase por pacientes masculinos e femininos não identificaram MYOZYME associado ao risco de fertilidade e desempenho reprodutivo.

Dados pré-clínicos não mostraram nenhum efeito no acasalamento e fertilidade (vide Advertências e Precauções).

Categoria de risco de gravidez: B

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS. SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A segurança e a eficácia de alfa-amilase foram avaliadas em pacientes com idades variando da primeira infância à idade adulta.

Estudos clínicos concluídos até o momento não incluíram número suficiente de indivíduos com idade de 65 anos ou mais a fim de avaliar a segurança e a eficácia da alfa-amilase nessa população.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou utilizar maquinaria pesada com alfa-amilase.

Este medicamento pode causar doping devido à presença de manitol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interações medicamentosas foi realizado com alfa-amilase.

Interações alimentares

Interações com comidas e bebidas são improváveis.

Incompatibilidades farmacêuticas

Na ausência de estudos de compatibilidade, alfa-amilase não deve ser misturado com outros medicamentos.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa e interação com plantas medicinais.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-substância química (álcool e nicotina).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-exame laboratorial e não laboratorial.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentos-doenças.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

Conservar MYOZYME sob refrigeração, em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

A solução reconstituída deve ser administrada imediatamente. Se o uso imediato não for possível, a solução reconstituída é estável por até 24 horas à temperatura entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz. Não é recomendada a armazenagem da solução reconstituída em temperatura ambiente.

A solução diluída também deve ser utilizada imediatamente. Contudo, demonstrou-se a estabilidade química e física da solução durante 24 horas quando mantida à temperatura entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz.

Não congelar ou agitar as soluções reconstituídas e diluídas.

MYOZYME é um pó ou sólido compactado liofilizado de coloração branca a esbranquiçada, estéril e não pirogênico antes de ser preparado para injeção; e uma solução clara, de incolor a amarelo pálido, que pode conter partículas, após ter sido preparado para injeção.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

MYOZYME é destinado para infusão intravenosa. O pó deve ser reconstituído em água para injeção, USP, e esta solução reconstituída deve ser então diluída em solução de cloreto de sódio 0,9%, imediatamente antes do uso.

MYOZYME não contém nenhum conservante. Os frascos são somente para uso único. Qualquer conteúdo remanescente não usado deve ser descartado.

Reconstituição, diluição e administração

MYOZYME deve ser reconstituído, diluído e administrado por um profissional de saúde.

Usar técnicas assépticas e não usar agulhas com filtro durante a preparação.

1. Determinar o número de frascos a serem reconstituídos com base no peso individual do paciente e na dose recomendada de 20 mg/kg.

Peso do paciente (kg) x dose (mg/kg) = dose do paciente (em mg).

Dose do paciente (em mg) dividida por 50 mg/frasco = número de frascos a reconstituir. Se o número de frascos-ampola incluir fração, arredondar para cima (para o número inteiro seguinte).

Exemplo: peso do paciente (16 kg) x dose (20 mg/kg) = dose do paciente (320 mg).

320 mg divididos por 50 mg/frasco = 6,4 frascos, portanto, sete frascos devem ser reconstituídos.

Retirar o número de frascos do refrigerador e deixá-los atingir temperatura ambiente antes da reconstituição (aproximadamente 30 minutos).

2. Reconstituir cada frasco de alfa- α -glicosidase por meio de injeção lenta de 10,3 mL de água para injeção, USP, pela parede interna de cada frasco. Cada frasco produzirá 5 mg/mL. A dose total extraível por frasco é 50 mg por 10 mL. Evitar o impacto forçado da água para injeção no pó e evitar a formação de espuma. Isto é feito pela adição lenta, gota a gota, da água para injeção para baixo na parte interna do frasco, e não diretamente no pó liofilizado. Inclinar e girar cada frasco delicadamente. Não invertê-lo, agitá-lo ou girá-lo com força.

3. Realizar inspeção visual imediata nos frascos reconstituídos quanto à existência de material particulado e descoloração. Se na ocasião da inspeção imediata forem observadas partículas opacas ou se a solução estiver descolorida, não utilizá-la. A solução reconstituída pode, ocasionalmente, conter algumas partículas de alfa- α -glicosidase sob a forma de fios brancos delgados ou fibras translúcidas após a inspeção inicial. Isso também pode ocorrer seguindo-se à diluição para infusão. Essas partículas demonstraram conter alfa- α -glicosidase e podem aparecer após a etapa inicial de reconstituição e aumentar ao longo do tempo. Estudos mostraram que essas partículas são removidas por meio de filtração em linha, sem ter efeito detectável na pureza ou na concentração.

4. A alfa- α -glicosidase deve ser diluído em solução de cloreto de sódio para injeção 0,9%, USP, imediatamente após reconstituição, até a concentração final de 0,5 a 4 mg/mL de alfa- α -glicosidase.

5. Retirar lentamente a solução reconstituída de cada frasco. Evitar a formação de espuma na seringa.

6. Retirar o ar da bolsa de infusão, para minimizar a formação de partículas devido à sensibilidade de alfa- α -glicosidase às interfaces de ar líquido.

7. Adicionar lenta e diretamente a solução reconstituída de alfa- α -glicosidase na solução de cloreto de sódio. Não adicionar diretamente no ar que pode permanecer dentro da bolsa de infusão. Evitar a formação de espuma na bolsa de infusão.

8. Inverter ou massagear delicadamente a bolsa de infusão, para misturar. Não sacudir. A solução reconstituída e diluída deve ser protegida da luz, não sendo necessária a proteção no momento da infusão.

A solução diluída deve ser filtrada por meio de filtro de linha de 0,2 µm com baixa ligação de proteína plasmática durante a administração para remover quaisquer partículas visíveis.

A alfa-*alglicosidase* não deve ser infundido com outros medicamentos na mesma via intravenosa.

Posologia

O regime de dosagem recomendado de alfa-*alglicosidase* é 20 mg/kg de peso corporal administrados a cada 2 semanas como infusão intravenosa. O volume total é determinado pelo peso corporal e deve ser administrado durante, aproximadamente, quatro horas.

As infusões devem ser administradas de maneira escalonada. A taxa de infusão inicial deve ser de, no máximo, 1 mg/kg/h. A taxa de infusão pode ser aumentada em 2 mg/kg/h a cada 30 minutos, após a tolerância do paciente à infusão ter sido estabelecida, até a taxa máxima de 7 mg/kg/h ser atingida. Os sinais vitais devem ser medidos no final de cada passo, antes de aumentar a taxa de infusão. Se o paciente estiver estável, alfa-*alglicosidase* pode ser administrado à taxa máxima de 7 mg/kg/h até a infusão ser concluída. A taxa de infusão pode ser reduzida e/ou interrompida temporariamente em caso de reações de infusão.

Para controlar os sintomas da doença de Pompe, é recomendado que o tratamento com MYOZYME (alfa-*alglicosidase*) seja contínuo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Forma infantil da doença

Nos ensaios clínicos, 39 pacientes com a forma infantil da doença foram tratados com alfa-*alglicosidase* durante mais de três anos (168 semanas com uma mediana de 121 semanas). A maioria das reações adversas notificadas nestes 39 pacientes era devida a manifestações da doença de Pompe e não estava relacionada com a administração de alfa-*alglicosidase*. As reações adversas notificadas em pelo menos dois pacientes encontram-se listadas na tabela 6 por Classes de Sistemas de Órgãos. As reações adversas, na sua maioria, tiveram uma intensidade leve à moderada, e quase todas ocorreram durante a infusão ou durante as duas horas seguintes à infusão (reações associadas à infusão, RAIs). Foram notificadas reações graves associadas à infusão, incluindo urticária, sons anormais produzidos durante a respiração, taquicardia, diminuição da saturação de oxigênio, broncospasmo, taquipneia, edema periorbital e hipertensão.

Doença de Pompe de início tardio

Num estudo controlado com placebo com uma duração de 78 semanas, 90 pacientes com doença de Pompe de início tardio, entre os 10 e 70 anos de idade, foram randomizados para receber tratamento com alfa-*glucosidase* ou placebo, numa relação de 2:1. Em geral, o número de pacientes com reações adversas e reações adversas graves foi comparável entre os dois grupos. As reações adversas mais frequentes foram reações associadas à infusão. O grupo de alfa-*glucosidase* apresentou um número ligeiramente maior de pacientes com reações associadas à infusão, do que o grupo placebo (28% versus 23%). A maioria destas reações não foi grave, a sua intensidade variou entre leve a moderada e resolveram-se espontaneamente. As reações adversas notificadas em pelo menos dois pacientes encontram-se enumeradas na tabela 6. As reações adversas graves notificadas em quatro pacientes tratados com alfa-*glucosidase* foram: angioedema, desconforto no peito, aperto na garganta, dor no peito não cardíaca e taquicardia supraventricular. As reações em dois destes pacientes foram reações de hipersensibilidade mediadas por IgE.

Tabela 6: Reações adversas (notificadas em pelo menos dois pacientes) por Classes de Sistemas de Órgãos apresentadas por frequência: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $<1/10$). Devido à reduzida população de pacientes, uma reação adversa comunicada em dois pacientes é classificada como comum.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas ao medicamento	
		Doença de Pompe com início na infância ¹	Doença de Pompe de início tardio ²
Investigacionais	Muito comum	Saturação de oxigênio reduzida	
	Comum	Aumento do ritmo cardíaco Aumento da pressão arterial Aumento da temperatura corporal	Aumento da pressão arterial
Distúrbios cardíacos	Muito comum	Taquicardia	
	Comum	Cianose	
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Tremor	Tontura Parestesia Cefaleia ³
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito comum	Taquipneia Tosse	
	Comum		Aperto na garganta
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Vômito	
	Comum	Vômito seco Náusea	Diarreia Vômito Náusea ³
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito comum	Urticária Erupção cutânea	
	Comum	Eritema Erupção cutânea maculopapular Erupção cutânea macular Erupção cutânea papular Prurido	Urticária Erupção cutânea papular Prurido Hiperidrose
Distúrbios músculo esqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Comum		Espasmo muscular Contração muscular Mialgia

Distúrbios vasculares	Muito comum	Sufusão	
	Comum	Hipertensão Palidez	Sufusão
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Muito comum	Pirexia	
	Comum	Irritabilidade Calafrio	Pirexia Desconforto torácico Edema periférico Inchaço local Fadiga ³ Sensação de calor
Distúrbios do sistema imune	Comum		Hipersensibilidade
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Agitação	

¹ Reações reportadas em 39 pacientes com a forma infantil da doença em 2 ensaios clínicos

² Reações reportadas em 60 pacientes com início tardio da doença em ensaios clínicos controlados por placebo

³ Reações reportadas com mais frequência no grupo de placebo do que no grupo de MYOZYME em pacientes com início tardio da doença.

Reações adversas de infusão adicionais reportadas em pacientes com a doença de Pompe na forma infantil e na forma tardia, tratados com alfa-glicosidase, em estudos clínicos não controlados e de acesso expandido e reportadas em mais de um paciente incluíram broncoespasmo, hipotensão, cefaleia, hiperidrose, lacrimejamento excessivo, edema periorbital, inquietação, sensação de calor, respiração difícil, livedo “reticularis” e edema facial.

A maioria das reações relacionadas à infusão requerendo intervenção melhorou com a diminuição da taxa de infusão, a interrupção temporária da infusão e/ou a administração de antipiréticos, anti-histamínicos ou esteroides (vide Advertências E Precauções para a conduta em caso de reações de infusão graves).

Experiência Pós-Comercialização

Reações de hipersensibilidade/anafiláticas significantes foram relatadas em pacientes com a doença infantil e a de início tardio tratados com alfa-glicosidase. Alguns pacientes experimentaram reações anafiláticas com risco de vida, incluindo choque anafilático, algumas das quais eram mediadas por IgE. Em geral, as reações ocorreram logo após o início da infusão. Os pacientes apresentaram um conjunto de sinais e sintomas de natureza primariamente respiratória, cardiovascular, edematosa e/ou cutânea. As reações incluíram broncoespasmo, respiração ofegante, parada respiratória, desconforto respiratório, apneia, estridor, dispneia, saturação de oxigênio diminuída, breves episódios de parada cardíaca, hipotensão, bradicardia, taquicardia, cianose, vasoconstricção, sufusão, dor torácica, desconforto torácico, aperto na garganta, angioedema, edema de faringe, edema facial, edema periférico, urticária, exantema e sensação de queimação.

Em geral, essas reações foram controladas com a interrupção temporária e/ou descontinuação da infusão e administração de anti-histamínicos, corticosteroides, líquidos intravenosos, e/ou oxigênio, quando clinicamente indicado. Em alguns casos de reação anafilática e parada cardíaca, epinefrina e/ou ressuscitação cardiopulmonar também foram aplicadas. Todos os pacientes se recuperaram dessas

reações. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com alfa- α -glucosidase, alguns sob atenta supervisão clínica.

A detecção precoce de sinais e sintomas de reação de hipersensibilidade ou anafilática pode ajudar no gerenciamento efetivo dos pacientes e evitar desfechos possivelmente significantes ou irreversíveis.

Além das reações à infusão relatadas em estudos clínicos e programa de acesso expandido, as seguintes reações à infusão foram relatadas de fontes em todo o mundo após a aprovação de comercialização, incluindo os programas clínicos em andamento: conjuntivite, edema local/periférico, dor abdominal, artralgia, síncope e sonolência. Reações adversas adicionais incluem proteinúria e síndrome nefrótica em pacientes com títulos elevados de IgG ($\geq 102,400$).

Reações recorrentes consistindo de sintomas semelhantes aos da gripe ou uma combinação de eventos, como febre, calafrios, mialgia, artralgia, dor ou fadiga, que ocorrem após o término da infusão e geralmente durante alguns dias, foram observadas em alguns pacientes tratados com alfa- α -glucosidase. A maioria dos pacientes teve sucesso com o uso da alfa- α -glucosidase e continuaram o tratamento usando doses menores e/ou pré-tratamento com medicamentos anti-inflamatórios e/ou corticosteroides, sob atenta supervisão clínica.

Reações cutâneas graves e, possivelmente, imunomediadas foram relatadas com alfa- α -glucosidase, incluindo lesões de pele ulcerativas e necrosantes. A biópsia de pele em um paciente demonstrou deposição de anticorpos anti-irhGAA na lesão. Síndrome nefrótica foi observada em poucos pacientes com doença de Pompe tratados com alfa- α -glucosidase e que tinham títulos elevados de anticorpos do tipo IgG ($\geq 102,400$). Nestes pacientes, a biópsia renal foi consistente com depósito de imunocomplexo. Estes pacientes apresentaram melhora após a interrupção do tratamento. Portanto, é recomendado realizar exame de urina periodicamente para pacientes com títulos elevados de anticorpos do tipo IgG.

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de reações sistêmicas mediadas por complexo imune envolvendo a pele e outros órgãos, enquanto recebem alfa- α -glucosidase. Se ocorrerem reações imunomediadas, a descontinuação da administração de alfa- α -glucosidase deve ser considerada, e tratamento médico apropriado iniciado. Os riscos e benefícios da readministração de alfa- α -glucosidase após reação imunomediada devem ser considerados. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos com sucesso e continuaram a receber alfa- α -glucosidase sob atenta supervisão clínica.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, os pacientes receberam doses de até 40mg/kg de peso corporal. Reações associadas à infusão são mais comuns de ocorrer com altas doses ou altas taxas de infusão, maiores do que o recomendado (vide Advertências e Precauções).

Para saber mais sobre os sinais, sintomas e o que fazer em caso de superdosagem, vide Advertências e Precauções.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.8326.0342
Farm. Resp. Ricardo Jonsson
CRF-SP: 40.796

Registrado e importado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ - 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Genzyme Ireland Limited
Waterford, Irlanda

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MYOZYME é uma marca registrada da Genzyme Corporation.

IB240823

Atendimento ao consumidor
 **sac.brasil@sanofi.com**
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/10/2023.

MYOZYME®
alfa-*l*glicosidase

APRESENTAÇÕES

MYOZYME 50 mg pó liofilizado para solução injetável – um frasco-ampola contendo 52,5 mg de alfa-*l*glicosidase, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição, acondicionado em cartucho de cartolina.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de MYOZYME 50 mg contém 52,5 mg de alfa-*l*glicosidase, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição.

Excipientes: manitol, polissorbato 80, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e fosfato de sódio monobásico monoidratado.

1. INDICAÇÕES

MYOZYME é indicado para o uso prolongado, como terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da alfa *l*glicosidase ácida).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de alfa-*l*glicosidase foi avaliada em três estudos clínicos com pacientes que nunca haviam recebido terapia de reposição enzimática no início do tratamento e está detalhada a seguir. Além disso, diversos outros estudos e programas de acesso expandido foram realizados.

O estudo principal, AGLU01602, é um estudo clínico controlado historicamente, multicêntrico e internacional, realizado em 18 pacientes com a forma infantil da doença de Pompe, não dependentes de ventilação mecânica e com idades de sete meses ou menos na época da primeira infusão. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, a fim de receberem 20 mg/kg ou 40 mg/kg de alfa-*l*glicosidase a cada duas semanas, com duração de tratamento variando de 52 a 106 semanas. O resultado principal era a proporção de pacientes vivos e sem ventilação invasiva aos 18 meses de idade (período para o evento). Um grupo não tratado, derivado de um estudo retrospectivo de história natural (n = 62), serviu como grupo controle para avaliação do resultado primário. A condição cardíaca e a função motora foram avaliadas como resultados secundários.

O resultado primário de eficácia para o estudo AGLU01602 foi obtido. No marco de 18 meses, 13 dos 18 pacientes do AGLU01602 estavam vivos e sem ventilação invasiva, três estavam recebendo assistência ventilatória invasiva e dois pacientes que não tinham atingindo a idade de 18 meses ao final do estudo foram excluídos da análise, embora ainda estivessem vivos e sem a assistência ventilatória invasiva naquele momento. Os dados para o resultado primário são detalhados na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1. Sobrevivência sem ventilador invasivo aos 18 meses no AGLU01602 e sobrevivência geral no subgrupo de controle histórico do AGLU01602

Proporção dos pacientes vivos e sem assistência ventilatória invasiva no AGLU01602					Proporção dos pacientes vivos no subgrupo de controle histórico		
N	Pacientes vivos e sem assistência ventilatória invasiva	Pacientes excluídos ¹	Pacientes que interromperam ²	Estimativa da proporção e 95% de IC ³	N ⁴	Pacientes vivos	Estimativa de proporção e 95% de IC ⁵
18	13	2	3	83,3% (66,1; 100)	61	1	1,9% (0; 5,5)

¹ Os pacientes excluídos referem-se àqueles que não atingiram o limite de idade de 18 meses, mas não receberam ventilação invasiva ao final do estudo. O paciente 315 foi excluído na idade de 15,9 meses, e o paciente 318 na idade de 17,9 meses.

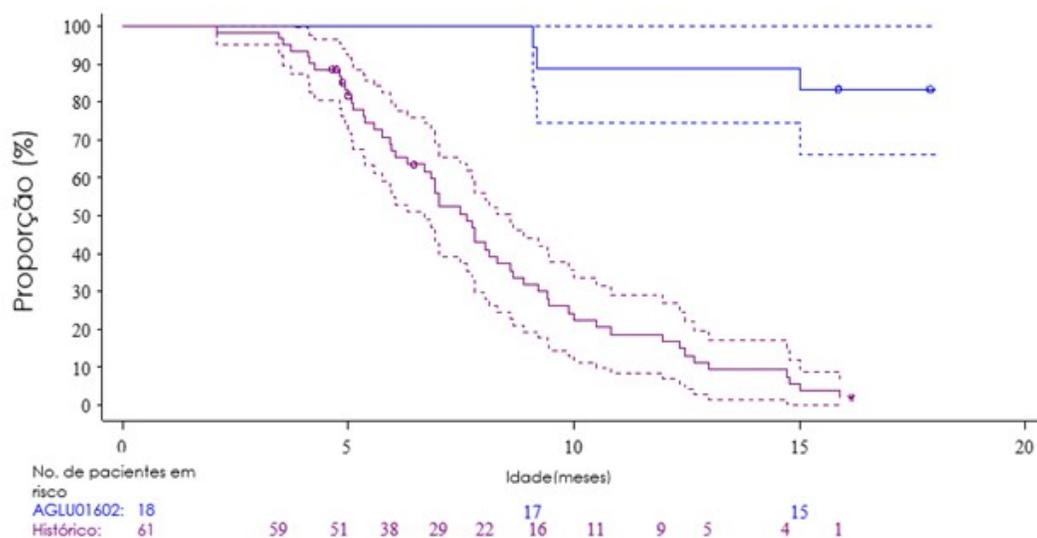
² Os pacientes que interromperam são aqueles que receberam ventilação invasiva antes da idade limite.

³ As proporções são da análise de Kaplan-Meier do tempo para ventilação invasiva ou óbito.

⁴ Um paciente foi excluído dessa análise, já que a data da morte era desconhecida.

⁵ As proporções são da análise de Kaplan-Meier do tempo para óbito.

Figura 1. Estimativa de tempo de Kaplan-Meier para ventilação invasiva ou morte a partir da data de nascimento até 18 meses de idade (comparação ao subgrupo de controle histórico): AGLU01602



A linha em azul indica a estimativa de Kaplan-Meier da proporção dos pacientes vivos e sem a ventilação invasiva em função da idade. A linha pontilhada em azul mostra 95% de IC para esta estimativa. A linha em roxo indica a estimativa de Kaplan-Meier da proporção dos pacientes vivos em função da idade no subgrupo controle. As linhas pontilhadas roxas mostram 95% de IC para esta estimativa. Os círculos indicam as observações excluídas (pacientes 315 e 318). Três pacientes não atingiram esse resultado, uma

vez que precisaram da assistência ventilatória invasiva [paciente 301, com idade de 15 meses (semana 43); paciente 319, com idade de 9,1 meses (semana 32); e paciente 317, com idade de 9,2 meses (semana 13)].

* O asterisco indica que um paciente do grupo de controle histórico permaneceu vivo aos 18 meses de idade; esse paciente morreu aos 44 meses.

O tratamento com alfa-glicosidase aumentou enormemente a sobrevivência dos pacientes, conforme avaliado aos 18 meses de idade (Tabela 2).

Tabela 2. Taxas de sobrevivência aos 18 meses no AGLU01602 e no subgrupo do controle histórico do AGLU01602

AGLU01602					Subgrupo do controle histórico AGLU01602		
N	Pacientes vivos	Pacientes excluídos ¹	Pacientes que interromperam ¹	Estimativa da proporção e 95% de IC ²	N ³	Pacientes vivos	Estimativa da proporção e 95% de IC ⁴
18	15	3	0	100% (58,6; 96,4)	61	1	1,9% (0; 5,5)

¹ Os pacientes excluídos referem-se àqueles que não atingiram 18 meses de idade antes do final do estudo, mas permaneceram vivos ao final do estudo; os que interromperam referem-se aos pacientes que morreram aos 18 meses de idade.

² A proporção é da análise de Kaplan-Meier no momento da morte; metodologia exata binomial foi utilizada para calcular 95% de IC nesse caso.

³ Um paciente foi excluído dessa análise, já que a data da morte era desconhecida.

⁴ Estimativa da proporção e 95% de IC com base na análise de Kaplan-Meier no momento da morte.

As alterações dos valores iniciais em relação aos do mês 12 no índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) foram medidas por meio de ecocardiograma. Para os 14 pacientes que realizaram ecocardiograma inicial e na semana 52, todos apresentaram diminuições nos valores do IMVE (diminuição média de 118 g/m², variação de 45 a 193 g/m²). Treze pacientes (72%) obtiveram ganhos na função motora em relação aos valores de referência iniciais, conforme medidos por meio dos escores idade-equivalentes do desempenho motor da Escala Motora Infantil Alberta (AIMS).

Dezesseis dos 18 pacientes que participaram do Estudo AGLU01602 foram incluídos em um estudo de extensão (AGLU02403) por até 150 semanas. Um paciente morreu e não entrou no estudo de extensão. Um segundo paciente continuou o tratamento sob um programa de acesso expandido internacional. No final do estudo, 14 de 16 pacientes (87,5%) estavam vivos, e 9 de 16 pacientes (56,3%) estavam vivos e sem necessidade de assistência ventilatória invasiva. Um paciente morreu após o fim do estudo, e outro após sair do estudo.

Tabela 3: Análise do modelo de regressão de Cox: estimativa do efeito da alfa-*glucosidase* sobre a sobrevida livre de ventilação invasiva, sobrevida livre de ventilação e sobrevida geral utilizando AGLU01602/AGLU02403 e pacientes de grupo de controle histórico.

Número de pacientes tratados	Número de pacientes do comparador de controle histórico	Resultado	Proporção de risco do efeito do tratamento	Intervalo de confiança 95%	valor-p
N = 18	N = 61	Sobrevida livre de ventilação invasiva	0,09	0,038; 0,215	< 0,0001
		Sobrevida livre de qualquer ventilação	0,13	0,059; 0,294	< 0,0001
		Sobrevida	0,05	0,016; 0,141	< 0,0001

Observação: Os resultados são de uma análise de regressão de riscos proporcionais de Cox que inclui o tratamento como uma covariável dependente do tempo e também se ajusta por idade de diagnóstico e idade de início dos sintomas. Os dados até o fim do estudo AGLU02403 (12 de junho de 2006) estão incluídos nos modelos.

Na última avaliação, sete pacientes (38,9%) tiveram massa ventricular esquerda dentro dos limites normais, e a média de IMVE tinha diminuído 40%. No final do estudo de extensão, um total de onze pacientes (61%) adquiriu novas habilidades motoras com o tratamento com alfa-*glucosidase*, incluindo a obtenção de deambulação independente, conforme avaliado pela AIMS e escores de marcos motores. Os sete pacientes restantes (38,9%) foram classificados como não respondedores motores no final do estudo, e tiveram habilidades motoras grossas mínimas ou não significativas. Três pacientes tiveram ganhos motores significativos durante o estudo, mas que não foram mantidos até o final.

O estudo AGLU01702 era um estudo clínico aberto, multicêntrico, internacional, com 21 pacientes com a forma infantil da doença, que tinham idades entre três meses e três anos e meio quando começaram o tratamento. Todos os pacientes receberam 20 mg/kg de alfa-*glucosidase* em semanas alternadas, por até 168 semanas. Cinco dos 21 pacientes estavam recebendo assistência ventilatória invasiva no momento da primeira infusão.

A medida de desfecho primário era a proporção de pacientes vivos no término do tratamento. No final do estudo, 15 dos 21 pacientes (71,4%) permaneceram vivos. Nenhuma das mortes foi avaliada como relacionada ao tratamento com alfa-*glucosidase*. O efeito do tratamento com alfa-*glucosidase* sobre a sobrevivência também foi avaliado, utilizando um modelo de risco proporcional de Cox para adequação do tempo para o evento, a partir do diagnóstico da doença. Os pacientes tratados foram comparados com os pacientes não tratados de um grupo de referência anterior. Os resultados da análise da Cox (Tabela 4) indicam que neste estudo, alfa-*glucosidase* reduziu o risco de morte em 79% (razão de risco 0,209), o que é também altamente significativo.

Tabela 4. Resultados sobre a sobrevivência para o estudo AGLU01702 utilizando o modelo de regressão de Cox

Pacientes tratados	Controle de referência histórica	Resultado	Razão de risco do efeito do tratamento	95% do intervalo de confiança (IC)	Valor p
N = 21	N = 84	Sobrevivência	0,209	(0,083; 0,524)	0,0009

Observação: Os resultados foram obtidos a partir da análise de regressão de risco proporcional de Cox, que inclui o tratamento como uma covariável dependente do tempo, e também a idade do diagnóstico e a idade no surgimento do sintoma. A análise foi feita do momento do diagnóstico até o final do estudo (14 de julho de 2006).

Dezesseis pacientes estavam sem assistência ventilatória invasiva no momento da primeira infusão. No final do estudo, sete (43,8%) pacientes permaneceram sem ventilação invasiva, cinco morreram e quatro ficaram dependentes de ventilação invasiva.

Quinze dos 21 pacientes (71%) apresentaram melhora na cardiomiopatia, conforme avaliados por meio de diminuição na massa ventricular esquerda da primeira à última avaliação do estudo. Dois outros pacientes mantiveram a massa do ventrículo esquerdo (MVE) normal em todo o estudo. Treze de 21 pacientes (61,9%) tiveram ganhos mensuráveis na função motora, como determinado pelos aumentos nos escores idade-equivalente a partir da linha de base na Escala AIMS e/ou Escala de Desenvolvimento Motor de Peabody. Os pacientes restantes (8 de 21, 38,9%) não demonstraram ganhos mensuráveis durante essas avaliações motoras.

O estudo AGLU02704 foi um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado de 90 pacientes (45 homens, 45 mulheres) com doença de Pompe de início tardio, que variaram em idade de 10 a 70 anos no início do tratamento. Todos os pacientes eram virgens em relação à terapia de reposição enzimática. Os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 e receberam 20 mg/kg de alfa-*glucosidase* (n = 60) ou placebo (n = 30) em semanas alternadas, por 78 semanas (18 meses). No início do estudo, todos os pacientes eram capazes de andar (alguns exigiam dispositivos auxiliares de marcha), não necessitavam de assistência ventilatória invasiva ou ventilação não invasiva enquanto acordados e sentados, e tinham uma capacidade vital forçada (CVF) entre 30% e 79% da prevista nesta posição. Pacientes que não puderam andar 40 metros em seis minutos ou que foram incapazes de realizar teste de função pulmonar e muscular apropriado foram excluídos do estudo.

As avaliações do resultado de eficácia coprimária foram a distância caminhada em metros, em seis minutos (teste de caminhada de seis minutos 6MWT) e a CVF% prevista na posição sentada. Após 78 semanas, os pacientes tratados com alfa-*glucosidase* mostraram melhora na distância caminhada, conforme medido pelo 6MWT, e na estabilização da função pulmonar, conforme medido pela CVF% prevista, em comparação à pacientes tratados com placebo. A distância média caminhada estimada em seis minutos aumentou 25,13 metros para os pacientes que receberam alfa-*glucosidase* e diminuiu 2,99 metros para os pacientes que receberam placebo, indicando um efeito estatisticamente significativo do tratamento com alfa-*glucosidase*, em comparação ao placebo, de +28,12 metros (p = 0,0347). A CVF% média estimada prevista aumentou 1,20% para os pacientes tratados com alfa-*glucosidase* e diminuiu

2,20% para os pacientes que receberam placebo, com efeito estatisticamente significativo de 3,40% ($p = 0,0055$). Os resultados são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5: Mudança a partir da linha de base: resultados da eficácia no estudo controlado por placebo

		alfa- alglicosidase (N = 60)	Placebo (N = 30)
Distância do teste de caminhada de seis minutos (metros)			
Linha de base pré-tratamento	Média ± d.p.	332,20 ± 126,69	317,93 ± 132,29
Semana 78 / última observação	Média ± d.p.	357,85 ± 141,32	313,07 ± 144,69
Mudança estimada da linha de base na semana 78 / última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%)	25,13* (10,07; 40,19)	-2,99* (-24,16; 18,18)
Diferença estimada entre os grupos na mudança da linha de base na semana 78 / última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%) Valor p		28,12* (2,07; 54,17) 0,0347
Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney	valor p		0,0283
Capacidade vital forçada (percentual do normal previsto)			
Linha de base pré-tratamento	Média ± d.p.	55,43 ± 14,44	53,00 ± 15,66
Semana 78 / última observação	Média ± d.p.	56,67 ± 16,17	50,70 ± 14,88
Mudança estimada da linha de base à semana 78 / Última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%)	1,20* (-0,16; 2,57)	-2,20* (-4,12; -0,28)
Diferença estimada entre os grupos na mudança da linha de base à semana 78 / última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%) Valor p		3,40* (1,03; 5,77) 0,0055
Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor p		0,0026

* Estimativas são baseadas na ANCOVA, ajustes para randomização strata são baseados em observação.

O uso de ITI e alfa-*alglicosidase* foi avaliado em um ensaio clínico e uma revisão retrospectiva de prontuários de pacientes virgens à terapia de reposição enzimática (TER) no início do tratamento e um ensaio clínico de pacientes que já receberam alfa-*alglicosidase* no momento do início do ITI.

Uma revisão retrospectiva da carta em Duke Center identificou 21 pacientes CRIM-negativos de IOPD os quais 19 pacientes eram TRE virgens na altura da iniciação de ITI. Dos 21 pacientes, 16 sobreviveram ao final deste estudo, com mediana de tempo desde a iniciação da TRE até a última avaliação de 44,6 meses

(variação: 5,7 a 105,47); 5 pacientes morreram devido à insuficiência respiratória e progressão da doença, todos os quais foram virgens a TRE no início do tratamento TRE + ITI. Pacientes mais jovens diagnosticados e tratados precocemente e que receberam ITI concomitantemente ao início da TRE tiveram uma tendência para uma melhor taxa de sobrevivência do que os pacientes tratados com regime semelhante em uma idade avançada. Os dados do estudo demonstraram que o ITI profilático previne ou reduz a ocorrência de anticorpos contra a alfa- α -glucosidase ao longo do tempo, o que pode manter o benefício clínico da TRE e melhorar a sobrevivência em pacientes com IOPD CRIM-negativos.

Os resultados do estudo aberto em 4 pacientes com IOPD CRIM-negativos mais novos que 6 meses (estudo AGLU03807) foram consistentes com o que foi observado no estudo retrospectivo de Duke. Dois pacientes morreram durante o curso do estudo. Nenhum dos eventos que levaram à morte foi avaliado pelo investigador em relação à alfa- α -glucosidase ou ao regime de ITI.

O estudo AGLU03707 foi um ensaio aberto em 4 pacientes de IOPD CRIM-negativos que tinham menos de 3 anos de idade no momento do ingresso e apresentavam formas graves de doença de Pompe. Todos os pacientes tinham sido tratados com TRE por vários meses e tinham títulos elevados de anticorpos contra a alfa- α -glucosidase ao entrarem no estudo. Os pacientes receberam 1 de 2 regimes diferentes de ITI em associação com alfa- α -glucosidase e completaram pelo menos 1 ciclo completo de ITI. Os anticorpos contra a alfa- α -glucosidase demonstraram flutuações, mas geralmente diminuíram ou permaneceram estáveis durante o estudo em comparação com os valores basais. A melhora clinicamente significativa nos desfechos de eficácia não foi observada nos pacientes tratados durante o estudo. Três de 4 pacientes morreram (arritmia (n = 1), influenza (n = 1), causa da morte desconhecida para o terceiro paciente). A morte por insuficiência respiratória devido à infecção por influenza A foi considerada como possivelmente relacionada ao tratamento com ITI.

O AGLU02804 era um estudo clínico aberto, de centro único, que avaliou a eficácia de alfa- α -glucosidase em cinco pacientes da doença de Pompe de início tardio e idade variando de 5 a 15 anos no início do tratamento. Os pacientes receberam 20 mg/kg de alfa- α -glucosidase em semanas alternadas, durante 26 semanas. Todos os pacientes eram capazes de andar e todos, exceto um, não necessitavam de qualquer forma de assistência ventilatória (um paciente necessitava de ventilação não invasiva noturna). Dos três pacientes com envolvimento pulmonar significativo na linha de base (com CVF prevista na posição sentada variando de 58 a 67%), dois demonstraram progressos clinicamente significativos na CVF (+11,5 e +16%) na posição sentada na semana 26. A avaliação da função motora foi realizada utilizando o teste de caminhada de seis minutos (6MWT). Três dos pacientes demonstraram progresso clinicamente significativo, variando de 41 a 118 metros no 6MWT em uma velocidade rápida na semana 26. Um paciente apresentou progressos no 6MWT em velocidade confortável.

Referências bibliográficas

1. Kishnani P.S., Corzo D., Nicolino M., et al. Recombinant human acid α -glucosidase. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68(2): 99-109

2. Nicolino M, Byrne B., Wraith J.E., et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009; 11(3): 210–219.

3. Van der Ploeg AT., Clemens P.R., Corzo D., et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1396-1406.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A doença de Pompe (também conhecida como deficiência de maltase ácida, doença de depósito de glicogênio Tipo II ou glicogenose Tipo II) é um transtorno hereditário do metabolismo do glicogênio, causado pela deficiência da atividade da enzima lisossômica alfa glicosidase ácida (GAA). A doença de Pompe ocorre devido ao acúmulo intralissossômico de glicogênio em vários tecidos, particularmente no músculo cardíaco e nos músculos esqueléticos, levando ao desenvolvimento de cardiomiopatia, debilidade muscular progressiva e prejuízo da função respiratória.

A alfa-*alglucosidase* representa uma fonte exógena de GAA. Alfa-*alglucosidase* se liga aos receptores de manose-6-fosfato na superfície da célula, por meio das cadeias de carboidrato da molécula e após a ligação, alfa-*alglucosidase* é internalizado e transportado para os lisossomos, onde passa por clivagem proteolítica que resulta no aumento de sua atividade enzimática. Então, alfa-*alglucosidase* exerce atividade enzimática de clivagem do glicogênio no lisossomo.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de alfa-*alglucosidase* foi avaliada em 15 pacientes no estudo principal AGLU01602, com idades variando de um mês a sete meses, durante a primeira infusão, que receberam 20 mg/kg ou 40mg/kg (como infusão aproximada de 4 a 6,5 horas) de alfa-*alglucosidase* a cada duas semanas. A avaliação da concentração da alfa-*alglucosidase* no plasma foi baseada em ensaio de atividade utilizando substrato artificial. A exposição sistêmica foi aproximadamente proporcional à dose entre as doses de 20 e 40mg/kg.

Após a primeira e a sexta infusão de alfa-*alglucosidase*, as concentrações máximas médias plasmáticas ($C_{m\acute{a}x}$) variaram de 178,2 a 263,7 $\mu\text{g/mL}$ para os grupos de dose de 20mg/kg e 40 mg/kg. A área média sob a curva de tempo de concentração do plasma (AUC_{∞}) variou de 977,5 a 1.872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ para os grupos de dose de 20mg/kg e 40mg/kg. A depuração plasmática média (CL) foi 21,9 mL/kg/h e o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) foi 66,2 mL/kg para ambos os grupos de dose, com uma pequena variabilidade entre os pacientes de 15% e 11%, respectivamente. A meia-vida média de eliminação ($t_{1/2}$) foi de 2,75 horas para os dois grupos de dose.

A farmacocinética da alfa-*alglucosidase* também foi avaliada em 14 pacientes no estudo de apoio AGLU01702, com idades variando de seis meses a três anos e meio, durante a primeira infusão. Os pacientes receberam 20 mg/kg de alfa-*alglucosidase* através de infusão com duração aproximada de quatro

horas a cada duas semanas. Os parâmetros farmacocinéticos eram similares àqueles observados para o grupo de dose de 20 mg/kg no estudo AGLU01602.

A farmacocinética da alfa-*glucosidase* foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de pacientes com início tardio da doença de Pompe, em 32 pacientes variando de 21 a 70 anos de idade, que receberam 20 mg/kg de alfa-*glucosidase* em semanas alternadas. AUC e $C_{\text{máx}}$ foram similares às visitas nas semanas 0, 12 e 52, indicando que a farmacocinética de alfa-*glucosidase* não é dependente do tempo. Na semana 52 da administração quinzenal, as estimativas de AUC (2710 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), $C_{\text{máx}}$ (370 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) e depuração (639 mL/h) foram determinadas em estado de equilíbrio.

A depuração média mais alta (42%) foi observada na semana 52, em quatro dos cinco pacientes que foram positivos para anticorpos que inibem a captação celular da enzima em ensaio “in vitro”. A farmacocinética em quatro desses cinco indivíduos com o tempo indicou aumento na depuração, com aumento do título da IgG. O status de anticorpo inibitório positivo correlacionou-se aos títulos mais altos de IgG em pacientes que receberam alfa-*glucosidase*. Não houve relação aparente entre a inibição de captação e a eficácia.

A farmacocinética do alfa-*glucosidase* foi avaliada em um estudo com cinco pacientes com doença de Pompe de início tardio com idade de cinco a quinze anos, que receberam 20 mg/kg de alfa-*glucosidase* a cada duas semanas. Não houve diferença no perfil farmacocinético do alfa-*glucosidase* nos pacientes com início tardio da doença, quando comparados aos pacientes com a forma infantil da doença.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MYOZYME é contraindicado a pacientes que já demonstraram hipersensibilidade grave (reação anafilática) à alfa-*glucosidase* ou a qualquer um dos componentes do medicamento. Os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento, nesses casos, deverão ser cuidadosamente avaliados pelo médico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de reações de hipersensibilidade

REAÇÕES ANAFILÁTICAS QUE ENVOLVEM RISCO DE MORTE, INCLUINDO CHOQUE ANAFILÁTICO, FORAM OBSERVADAS EM PACIENTES DURANTE A INFUSÃO DE ALFA-ALGLICOSIDASE.

POR CAUSA DO POTENCIAL DE REAÇÕES GRAVES DURANTE A INFUSÃO, PROCEDIMENTOS DE SUPORTE MÉDICO APROPRIADOS DEVEM ESTAR IMEDIATAMENTE DISPONÍVEIS QUANDO ALFA-ALGLICOSIDASE FOR ADMINISTRADO.

Reações graves de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas com risco de morte, foram observadas em pacientes durante a infusão de alfa-*glucosidase*, algumas das quais eram mediadas por IgE. Um

pequeno número de pacientes desenvolveu choque anafilático e/ou parada cardíaca durante a infusão de alfa-*alglicosidase*, o que requereu medidas de suporte avançado.

Se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade ou anafiláticas, a descontinuação imediata da administração de alfa-*alglicosidase* deve ser considerada e deve ser iniciado tratamento médico apropriado. Devido ao potencial para reações graves à infusão, medidas apropriadas de suporte médico, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, especialmente para pacientes com hipertrofia cardíaca e pacientes com comprometimento significativo da função respiratória, devem estar prontamente disponíveis quando alfa-*alglicosidase* for administrado.

Risco de reações de infusão

Reações de infusão ocorreram em aproximadamente 50% dos pacientes com doença de início precoce (infantil), tratados com alfa-*alglicosidase* por 52 semanas, em dois estudos clínicos. Em um teste randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de pacientes com doença de Pompe de início tardio, 28% dos pacientes do grupo de tratamento da alfa-*alglicosidase* sofreram reações associadas à infusão. As reações de infusão podem ocorrer a qualquer tempo durante a infusão, e dentro de poucas horas após a infusão de alfa-*alglicosidase*, e são mais prováveis com taxas mais altas de infusão. A maioria das reações foi considerada leve a moderada; algumas reações foram graves. Alguns pacientes foram pré-tratados com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides. Reações de infusão podem ocorrer em pacientes após receberem pré-tratamento com antipiréticos, anti-histamínicos ou corticosteroides.

Se ocorrer reação de infusão, independentemente de pré-tratamento, reduzir a taxa de infusão, interrompê-la temporariamente e/ou administrar anti-histamínicos e/ou antipiréticos. Estas condutas podem melhorar os sintomas.

Se ocorrerem reações de infusão graves, a descontinuação imediata da administração de alfa-*alglicosidase* deve ser considerada e medidas de assistência médica apropriadas, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, devem estar disponíveis.

Pacientes que experimentaram reações de infusão devem ser tratados com cuidado durante a readministração de alfa-*alglicosidase*.

Pacientes com doença de Pompe avançada podem ter funções cardíaca e respiratória comprometidas, o que pode predispor-los a um risco maior de complicações graves de reações de infusão. Portanto, esses pacientes devem ser monitorados mais cuidadosamente durante a administração de alfa-*alglicosidase*.

Precauções Gerais

Pacientes com doença aguda subjacente, na ocasião da infusão de alfa-*alglicosidase*, podem apresentar maior risco de reações de infusão. Deve-se considerar cuidadosamente o estado clínico do paciente antes da administração de alfa-*alglicosidase*.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes desenvolveu anticorpos do tipo IgG para a alfa-*alglicosidase*, tipicamente dentro de três meses de tratamento. Pacientes com a forma infantil tratados

com doses maiores de alfa-*glucosidase* apresentaram tendência a desenvolver resposta mais robusta de anticorpos e experimentaram mais reações de infusão. É recomendado que os pacientes sejam monitorados periodicamente para a formação de anticorpos do tipo IgG. O efeito do desenvolvimento de anticorpos sobre a eficácia de alfa-*glucosidase* em longo prazo não é totalmente compreendido.

Há uma observação que alguns pacientes que desenvolveram títulos altos e prolongados de anticorpos do tipo IgG, incluindo pacientes com Material Imunológico Reativo Cruzado (CRIM) negativo (isto é, pacientes nos quais nenhuma proteína endógena GAA foi detectada por análise de “Western blot”, e/ou previstos com base no genótipo), podem ter a eficácia clínica reduzida no tratamento com alfa-*glucosidase*. A causa de resposta clínica mais pobre em alguns desses pacientes é considerada multifatorial (vide Imunomodulação).

Alguns pacientes com a forma infantil e tardia da doença, positivos para IgG em estudos clínicos, e que foram avaliados de forma retrospectiva quanto à presença de anticorpos inibidores, apresentaram resposta positiva para a inibição da atividade da enzima e/ou testes de recaptção “in vitro”. Entretanto, a relevância clínica desta inibição “in vitro” não é clara.

Um pequeno número de pacientes apresentou resposta positiva para anticorpos do tipo IgE específicos para alfa-*glucosidase*, alguns dos quais experimentaram reações anafiláticas. O teste foi realizado tipicamente para reações de infusão, sugestivas de reações de hipersensibilidade. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos, usando taxas mais lentas e/ou doses iniciais mais baixas e continuaram a receber tratamento com alfa-*glucosidase* sob atenta supervisão clínica.

Reações cutâneas graves e possivelmente imunomediadas foram relatadas com alfa-*glucosidase*, incluindo lesões de pele ulcerativas e necrosantes. A biópsia de pele em um paciente demonstrou deposição de anticorpos anti-rhGAA na lesão. Síndrome nefrótica foi observada em poucos pacientes com doença de Pompe tratados com alfa-*glucosidase* e que tinham títulos elevados de anticorpos do tipo IgG ($\geq 102,400$). Nestes pacientes, a biópsia renal foi consistente com depósito de imunocomplexo. Os pacientes apresentaram melhora após o tratamento ser interrompido. Portanto, é recomendado realizar exame de urina periodicamente para pacientes com títulos elevados do anticorpo do tipo IgG.

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de reações sistêmicas mediadas por complexo imune, envolvendo a pele e outros órgãos enquanto recebem alfa-*glucosidase*. Se ocorrerem reações imunomediadas, a descontinuação da administração de alfa-*glucosidase* deve ser considerada, e o tratamento médico apropriado iniciado. Os riscos e benefícios da readministração de alfa-*glucosidase* após reação imunomediada devem ser considerados. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos com sucesso e continuaram a receber alfa-*glucosidase* sob atenta supervisão clínica.

Imunomodulação

Dados de imunogenicidade de ensaios clínicos e literatura publicada em pacientes CRIM-negativos do infantil-onset (IOPD) sugerem que a administração do regime da indução da tolerância imune (ITI) dada aos pacientes virgens ao alfa-*alglicosidase* (ITI profilático) pode ser eficaz em prevenir ou reduzir o desenvolvimento de títulos de anticorpos elevado sustentado (HSAT) contra a alfa-*alglicosidase*. Os dados de um pequeno número de pacientes previamente tratados com HSAT, com ou sem atividade inibitória, mostraram efeito limitado de tratamento. As melhores respostas ao tratamento foram observadas em pacientes mais novos com doença menos avançada que receberam ITI profilático antes do desenvolvimento de HSAT, que sugere que a iniciação adiantada do ITI possa conduzir a resultados clínicos melhorados. Os regimes de ITI podem precisar ser adaptados às necessidades individuais do paciente (vide Resultado de Eficácia). Pacientes com Doença de Pompe apresentam maior risco de infecções respiratórias, devido aos efeitos progressivos da doença sobre os músculos respiratórios. Os pacientes com Pompe tratados com agentes imunossupressores têm maior risco de desenvolver infecções graves e a vigilância é recomendada. Infecções respiratórias fatais e com risco de vida foram observadas em alguns destes pacientes.

Risco de arritmia cardíaca e de morte súbita durante anestesia geral para colocação de cateter venoso central

Deve-se tomar cuidado ao administrar anestesia geral para a colocação de cateter venoso central ou para outros procedimentos cirúrgicos em pacientes com doença de Pompe infantil com hipertrofia cardíaca.

Arritmia cardíaca, incluindo fibrilação ventricular, taquicardia e bradicardia ventricular, resultando em parada cardíaca ou óbito, ou requerendo ressuscitação cardíaca ou desfibrilação, foi associada ao uso de anestesia geral em pacientes com doença de Pompe infantil com hipertrofia cardíaca.

Risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda

Insuficiência cardiorrespiratória aguda requerendo intubação e suporte inotrópico foi observada após infusão de alfa-*alglicosidase* em poucos pacientes com a forma infantil da doença de Pompe com hipertrofia cardíaca subjacente, possivelmente associada à sobrecarga de fluidos com a administração intravenosa de alfa-*alglicosidase*.

Testes de laboratório úteis para o monitoramento dos pacientes

É altamente recomendável que os pacientes sejam monitorados periodicamente para a formação de anticorpo do tipo IgG. Sugere-se que amostras basais de sangue sejam coletadas antes da primeira infusão, para servir como parâmetro para os títulos de anticorpos em caso de ocorrência de eventos adversos significativos.

Pacientes tratados que experimentam uma diminuição do benefício apesar da manutenção do tratamento com alfa-*alglicosidase*, nos quais há suspeita de que os anticorpos tenham um papel, podem ser testados quanto à neutralização da recaptção da enzima ou da atividade.

Os pacientes que experimentam reações de infusão sugestivas de reações de hipersensibilidade também podem ser testados para anticorpos do tipo IgE para alfa-*alglicosidase*.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Um estudo para avaliar o impacto de alfa-*glucosidase* sobre a fertilidade e o desenvolvimento embrionário precoce em camundongos foi realizado com doses de 10, 20 ou 40 mg/kg em dias alternados, administradas em machos durante, no mínimo, nove semanas, e em fêmeas durante duas semanas antes da coabitação. Doses de alfa-*glucosidase* até 40 mg/kg não tiveram efeito sobre o acasalamento e a fertilidade quando administradas em dias alternados a camundongos machos e fêmeas.

Nenhum estudo foi efetuado para avaliar os efeitos carcinogênicos e mutagênicos de alfa-*glucosidase*.

Gravidez

A quantidade limitada de dados de relatórios pós-comercialização e relatos de casos publicados com o uso de alfa-*glucosidase* em mulheres grávidas não identificaram o risco associado de MYOZYME com aborto espontâneo, adversidades maternas ou desfechos fetais. Houve relatos de hérnia diafragmática, defeito do septo atrial e “truncus arteriosus” persistentes na experiência pós-comercialização, no entanto, a relação de MYOZYME com esses eventos é desconhecida. O risco histórico estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo na população indicada é desconhecido. Todas as gestações têm um risco histórico de defeitos congênitos, perda ou outros resultados adversos.

A continuação do tratamento para Doença de Pompe durante a gravidez deve ser individualizada a cada gestante. Doença de Pompe não tratada pode resultar no agravamento dos sintomas da doença em mulheres grávidas.

Foram realizados estudos de reprodução em fêmeas de camundongo e coelhas grávidas em doses de até 40 mg/kg/dia de alfa-*glucosidase* (cerca de duas vezes a dose quinzenal humana recomendada), que não revelaram qualquer evidência de comprometimento da fertilidade ou toxicidade para o desenvolvimento embrionário fetal. No estudo de desenvolvimento embrionário fetal em coelhas, foram observados poucos casos de aborto e parto prematuro (incidência total de 4,3% e 3,2%, respectivamente).

Lactação

Alfa-*glucosidase* pode ser excretado no leite humano. No entanto, não há riscos identificados com o uso no lactente amamentado. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica materna por MYOZYME e quaisquer efeitos adversos potenciais de MYOZYME na criança amamentada ou da condição materna subjacente.

A mulher lactante deve considerar interromper a amamentação, bombear e descartar o leite materno durante a administração de MYOZYME e pelas 24 horas seguintes a fim de minimizar a exposição ao medicamento pelo lactente amamentado.

Fertilidade

A quantidade limitada de dados de estudos clínicos, relatórios pós-comercialização e relatos de casos publicados com o uso de alfa-*glucosidase* por pacientes masculinos e femininos não identificaram MYOZYME associado ao risco de fertilidade e desempenho reprodutivo.

Dados pré-clínicos não mostraram nenhum efeito no acasalamento e fertilidade (vide Advertências e Precauções).

Categoria de risco de gravidez: B

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS. SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A segurança e a eficácia de alfa-*glucosidase* foram avaliadas em pacientes com idades variando da primeira infância à idade adulta.

Estudos clínicos concluídos até o momento não incluíram número suficiente de indivíduos com idade de 65 anos ou mais a fim de avaliar a segurança e a eficácia da alfa-*glucosidase* nessa população.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou utilizar maquinaria pesada com alfa-*glucosidase*.

Este medicamento pode causar doping devido à presença de manitol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interações medicamentosas foi realizado com alfa-*glucosidase*.

Interações alimentares

Interações com comidas e bebidas são improváveis.

Incompatibilidades farmacêuticas

Na ausência de estudos de compatibilidade, alfa-*glucosidase* não deve ser misturado com outros medicamentos.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa e interação com plantas medicinais.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-substância química (álcool e nicotina).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-exame laboratorial e não laboratorial.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentos-doenças.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

Conservar **MYOZYME** sob refrigeração, em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

A solução reconstituída deve ser administrada imediatamente. Se o uso imediato não for possível, a solução reconstituída é estável por até 24 horas à temperatura entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz. Não é recomendada a armazenagem da solução reconstituída em temperatura ambiente.

A solução diluída também deve ser utilizada imediatamente. Contudo, demonstrou-se a estabilidade química e física da solução durante 24 horas quando mantida à temperatura entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz.

Não congelar ou agitar as soluções reconstituídas e diluídas.

MYOZYME é um pó ou sólido compactado liofilizado de coloração branca a esbranquiçada, estéril e não pirogênico antes de ser preparado para injeção; e uma solução clara, de incolor a amarelo pálido, que pode conter partículas, após ter sido preparado para injeção.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

MYOZYME é destinado para infusão intravenosa. O pó deve ser reconstituído em água para injeção, USP, e esta solução reconstituída deve ser então diluída em solução de cloreto de sódio 0,9%, imediatamente antes do uso.

MYOZYME não contém nenhum conservante. Os frascos são somente para uso único. Qualquer conteúdo remanescente não usado deve ser descartado.

Reconstituição, diluição e administração

MYOZYME deve ser reconstituído, diluído e administrado por um profissional de saúde.

Usar técnicas assépticas e não usar agulhas com filtro durante a preparação.

1. Determinar o número de frascos a serem reconstituídos com base no peso individual do paciente e na dose recomendada de 20 mg/kg.

$$\text{Peso do paciente (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{dose do paciente (em mg)}.$$

Dose do paciente (em mg) dividida por 50 mg/frasco = número de frascos a reconstituir. Se o número de frascos-ampola incluir fração, arredondar para cima (para o número inteiro seguinte).

$$\text{Exemplo: peso do paciente (16 kg)} \times \text{dose (20 mg/kg)} = \text{dose do paciente (320 mg)}.$$

$$320 \text{ mg divididos por } 50 \text{ mg/frasco} = 6,4 \text{ frascos, portanto, sete frascos devem ser reconstituídos.}$$

Retirar o número de frascos do refrigerador e deixá-los atingir temperatura ambiente antes da reconstituição (aproximadamente 30 minutos).

2. Reconstituir cada frasco de alfa- α -glucosidase por meio de injeção lenta de 10,3 mL de água para injeção, USP, pela parede interna de cada frasco. Cada frasco produzirá 5 mg/mL. A dose total extraível por frasco é 50 mg por 10 mL. Evitar o impacto forçado da água para injeção no pó e evitar a formação de espuma. Isto é feito pela adição lenta, gota a gota, da água para injeção para baixo na parte interna do frasco, e não diretamente no pó liofilizado. Inclinar e girar cada frasco delicadamente. Não invertê-lo, agitá-lo ou girá-lo com força.

3. Realizar inspeção visual imediata nos frascos reconstituídos quanto à existência de material particulado e descoloração. Se na ocasião da inspeção imediata forem observadas partículas opacas ou se a solução estiver descolorida, não utilizá-la. A solução reconstituída pode, ocasionalmente, conter algumas partículas de alfa- α -glucosidase sob a forma de fios brancos delgados ou fibras translúcidas após a inspeção inicial. Isso também pode ocorrer seguindo-se à diluição para infusão. Essas partículas demonstraram conter alfa- α -glucosidase e podem aparecer após a etapa inicial de reconstituição e aumentar ao longo do tempo. Estudos mostraram que essas partículas são removidas por meio de filtração em linha, sem ter efeito detectável na pureza ou na concentração.

4. A alfa- α -glucosidase deve ser diluído em solução de cloreto de sódio para injeção 0,9%, USP, imediatamente após reconstituição, até a concentração final de 0,5 a 4 mg/mL de alfa- α -glucosidase.

5. Retirar lentamente a solução reconstituída de cada frasco. Evitar a formação de espuma na seringa.

6. Retirar o ar da bolsa de infusão, para minimizar a formação de partículas devido à sensibilidade de alfa- α -glucosidase às interfaces de ar líquido.

7. Adicionar lenta e diretamente a solução reconstituída de alfa-*alglicosidase* na solução de cloreto de sódio. Não adicionar diretamente no ar que pode permanecer dentro da bolsa de infusão. Evitar a formação de espuma na bolsa de infusão.

8. Inverter ou massagear delicadamente a bolsa de infusão, para misturar. Não sacudir. A solução reconstituída e diluída deve ser protegida da luz, não sendo necessária a proteção no momento da infusão.

A solução diluída deve ser filtrada por meio de filtro de linha de 0,2 µm com baixa ligação de proteína plasmática durante a administração para remover quaisquer partículas visíveis.

A alfa-*alglicosidase* não deve ser infundido com outros medicamentos na mesma via intravenosa.

Posologia

O regime de dosagem recomendado de alfa-*alglicosidase* é 20 mg/kg de peso corporal administrados a cada 2 semanas como infusão intravenosa. O volume total é determinado pelo peso corporal e deve ser administrado durante, aproximadamente, quatro horas.

As infusões devem ser administradas de maneira escalonada. A taxa de infusão inicial deve ser de, no máximo, 1 mg/kg/h. A taxa de infusão pode ser aumentada em 2 mg/kg/h a cada 30 minutos, após a tolerância do paciente à infusão ter sido estabelecida, até a taxa máxima de 7 mg/kg/h ser atingida. Os sinais vitais devem ser medidos no final de cada passo, antes de aumentar a taxa de infusão. Se o paciente estiver estável, alfa-*alglicosidase* pode ser administrado à taxa máxima de 7 mg/kg/h até a infusão ser concluída. A taxa de infusão pode ser reduzida e/ou interrompida temporariamente em caso de reações de infusão.

Para controlar os sintomas da doença de Pompe, é recomendado que o tratamento com MYOZYME (alfa-*alglicosidase*) seja contínuo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Forma infantil da doença

Nos ensaios clínicos, 39 pacientes com a forma infantil da doença foram tratados com alfa-*alglicosidase* durante mais de três anos (168 semanas com uma mediana de 121 semanas). A maioria das reações adversas notificadas nestes 39 pacientes era devida a manifestações da doença de Pompe e não estava relacionada com a administração de alfa-*alglicosidase*. As reações adversas notificadas em pelo menos dois pacientes encontram-se listadas na tabela 6 por Classes de Sistemas de Órgãos. As reações adversas, na sua maioria, tiveram uma intensidade leve à moderada, e quase todas ocorreram durante a infusão ou durante as duas horas seguintes à infusão (reações associadas à infusão, RAIs). Foram notificadas reações graves associadas à infusão, incluindo urticária, sons anormais produzidos durante a respiração,

taquicardia, diminuição da saturação de oxigênio, broncospasmo, taquipneia, edema periorbital e hipertensão.

Doença de Pompe de início tardio

Num estudo controlado com placebo com uma duração de 78 semanas, 90 pacientes com doença de Pompe de início tardio, entre os 10 e 70 anos de idade, foram randomizados para receber tratamento com alfa-*glucosidase* ou placebo, numa relação de 2:1. Em geral, o número de pacientes com reações adversas e reações adversas graves foi comparável entre os dois grupos. As reações adversas mais frequentes foram reações associadas à infusão. O grupo de alfa-*glucosidase* apresentou um número ligeiramente maior de pacientes com reações associadas à infusão, do que o grupo placebo (28% versus 23%). A maioria destas reações não foi grave, a sua intensidade variou entre leve a moderada e resolveram-se espontaneamente. As reações adversas notificadas em pelo menos dois pacientes encontram-se enumeradas na tabela 6. As reações adversas graves notificadas em quatro pacientes tratados com alfa-*glucosidase* foram: angioedema, desconforto no peito, aperto na garganta, dor no peito não cardíaca e taquicardia supraventricular. As reações em dois destes pacientes foram reações de hipersensibilidade mediadas por IgE.

Tabela 6: Reações adversas (notificadas em pelo menos dois pacientes) por Classes de Sistemas de Órgãos apresentadas por frequência: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100, <1/10$). Devido à reduzida população de pacientes, uma reação adversa comunicada em dois pacientes é classificada como comum.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas ao medicamento	
		Doença de Pompe com início na infância ¹	Doença de Pompe de início tardio ²
Investigacionais	Muito comum	Saturação de oxigênio reduzida	
	Comum	Aumento do ritmo cardíaco Aumento da pressão arterial Aumento da temperatura corporal	Aumento da pressão arterial
Distúrbios cardíacos	Muito comum	Taquicardia	
	Comum	Cianose	
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Tremor	Tontura Parestesia Cefaleia ³
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito comum	Taquipneia Tosse	
	Comum		Aperto na garganta
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Vômito	
	Comum	Vômito seco Náusea	Diarreia Vômito Náusea ³
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito comum	Urticária Erupção cutânea	
	Comum	Eritema Erupção cutânea maculopapular	Urticária Erupção cutânea papular Prurido

		Erupção cutânea macular Erupção cutânea papular Prurido	Hiperidrose
Distúrbios músculo esqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Comum		Espasmo muscular Contração muscular Mialgia
Distúrbios vasculares	Muito comum	Sufusão	
	Comum	Hipertensão Palidez	Sufusão
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Muito comum	Pirexia	
	Comum	Irritabilidade Calafrio	Pirexia Desconforto torácico Edema periférico Inchaço local Fadiga ³ Sensação de calor
Distúrbios do sistema imune	Comum		Hipersensibilidade
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Agitação	

¹ Reações reportadas em 39 pacientes com a forma infantil da doença em 2 ensaios clínicos

² Reações reportadas em 60 pacientes com início tardio da doença em ensaios clínicos controlados por placebo

³ Reações reportadas com mais frequência no grupo de placebo do que no grupo de MYOZYME em pacientes com início tardio da doença.

Reações adversas de infusão adicionais reportadas em pacientes com a doença de Pompe na forma infantil e na forma tardia, tratados com alfa- α -glucosidase, em estudos clínicos não controlados e de acesso expandido e reportadas em mais de um paciente incluíram broncoespasmo, hipotensão, cefaleia, hiperidrose, lacrimejamento excessivo, edema periorbital, inquietação, sensação de calor, respiração difícil, livedo “reticularis” e edema facial.

A maioria das reações relacionadas à infusão requerendo intervenção melhorou com a diminuição da taxa de infusão, a interrupção temporária da infusão e/ou a administração de antipiréticos, anti-histamínicos ou esteroides (vide Advertências E Precauções para a conduta em caso de reações de infusão graves).

Experiência Pós-Comercialização

Reações de hipersensibilidade/anafiláticas significantes foram relatadas em pacientes com a doença infantil e a de início tardio tratados com alfa- α -glucosidase. Alguns pacientes experimentaram reações anafiláticas com risco de vida, incluindo choque anafilático, algumas das quais eram mediadas por IgE. Em geral, as reações ocorreram logo após o início da infusão. Os pacientes apresentaram um conjunto de sinais e sintomas de natureza primariamente respiratória, cardiovascular, edematosa e/ou cutânea. As reações incluíram broncoespasmo, respiração ofegante, parada respiratória, desconforto respiratório, apneia, estridor, dispneia, saturação de oxigênio diminuída, breves episódios de parada cardíaca, hipotensão, bradicardia, taquicardia, cianose, vasoconstricção, sufusão, dor torácica, desconforto torácico, aperto na garganta, angioedema, edema de faringe, edema facial, edema periférico, urticária, exantema e sensação de queimação.

Em geral, essas reações foram controladas com a interrupção temporária e/ou descontinuação da infusão e administração de anti-histamínicos, corticosteroides, líquidos intravenosos, e/ou oxigênio, quando clinicamente indicado. Em alguns casos de reação anafilática e parada cardíaca, epinefrina e/ou ressuscitação cardiopulmonar também foram aplicadas. Todos os pacientes se recuperaram dessas reações. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com alfa-*glucosidase*, alguns sob atenta supervisão clínica.

A detecção precoce de sinais e sintomas de reação de hipersensibilidade ou anafilática pode ajudar no gerenciamento efetivo dos pacientes e evitar desfechos possivelmente significantes ou irreversíveis.

Além das reações à infusão relatadas em estudos clínicos e programa de acesso expandido, as seguintes reações à infusão foram relatadas de fontes em todo o mundo após a aprovação de comercialização, incluindo os programas clínicos em andamento: conjuntivite, edema local/periférico, dor abdominal, artralgia, síncope e sonolência. Reações adversas adicionais incluem proteinúria e síndrome nefrótica em pacientes com títulos elevados de IgG ($\geq 102,400$).

Reações recorrentes consistindo de sintomas semelhantes aos da gripe ou uma combinação de eventos, como febre, calafrios, mialgia, artralgia, dor ou fadiga, que ocorrem após o término da infusão e geralmente durante alguns dias, foram observadas em alguns pacientes tratados com alfa-*glucosidase*. A maioria dos pacientes teve sucesso com o uso da alfa-*glucosidase* e continuaram o tratamento usando doses menores e/ou pré-tratamento com medicamentos anti-inflamatórios e/ou corticosteroides, sob atenta supervisão clínica.

Reações cutâneas graves e, possivelmente, imunomediadas foram relatadas com alfa-*glucosidase*, incluindo lesões de pele ulcerativas e necrosantes. A biópsia de pele em um paciente demonstrou deposição de anticorpos anti-irhGAA na lesão. Síndrome nefrótica foi observada em poucos pacientes com doença de Pompe tratados com alfa-*glucosidase* e que tinham títulos elevados de anticorpos do tipo IgG ($\geq 102,400$). Nestes pacientes, a biópsia renal foi consistente com depósito de imunocomplexo. Estes pacientes apresentaram melhora após a interrupção do tratamento. Portanto, é recomendado realizar exame de urina periodicamente para pacientes com títulos elevados de anticorpos do tipo IgG.

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de reações sistêmicas mediadas por complexo imune envolvendo a pele e outros órgãos, enquanto recebem alfa-*glucosidase*. Se ocorrerem reações imunomediadas, a descontinuação da administração de alfa-*glucosidase* deve ser considerada, e tratamento médico apropriado iniciado. Os riscos e benefícios da readministração de alfa-*glucosidase* após reação imunomediada devem ser considerados. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos com sucesso e continuaram a receber alfa-*glucosidase* sob atenta supervisão clínica.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos

imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, os pacientes receberam doses de até 40mg/kg de peso corporal. Reações associadas à infusão são mais comuns de ocorrer com altas doses ou altas taxas de infusão, maiores do que o recomendado (vide Advertências e Precauções).

Para saber mais sobre os sinais, sintomas e o que fazer em caso de superdosagem, vide Advertências e Precauções.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.8326.0342
Farm. Resp. Ricardo Jonsson
CRF-SP: 40.796

Registrado e importado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ - 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Genzyme Ireland Limited
Waterford, Irlanda

USO RESTRITO A HOSPITAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

MYOZYME é uma marca registrada da Genzyme Corporation.

IB240823

Atendimento ao consumidor
@ sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/10/2023.

**Anexo B Histórico
de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-		-	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<p align="center">VP</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p align="center">VPS</p> <p>9. Reações adversas</p>	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
03/01/2023	0002511/23-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/01/2023	0002511/23-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/01/2023	<p align="center">VPS</p> <p>2. Resultados De Eficácia</p>	VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
03/10/2022	4773488/22-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2022	4773488/22-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2022	<p align="center">VP</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do</p>	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

							que a indicada deste medicamento? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas 10. Superdose		
15/02/2021	0613590/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/02/2021	0613590/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/02/2021	VPS 9. Reações Adversas	VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
19/05/2020	1569556/20-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/06/2019	0512054/19-3	11343 – PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos	16/04/2020	VPS 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções Dizeres Legais VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
20/09/2019	2217365/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291259/19-7	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

27/09/2018	0939008/18-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0244026/18-1	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	30/04/2018	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
------------	--------------	---	------------	--------------	--	------------	---	--------	--------------------------------------