

# **Guia para os profissionais de saúde sobre os riscos associados à administração, a gestão do risco clínico e os testes de imunogenicidade**

**Myozyme® (alglucosidase alfa)**



## ÍNDICE DE CONTEÚDOS

ABREVIATURAS.....	5
RESUMO .....	6
1. Descrição dos riscos identificados associados ao Myozyme .....	9
1.1. Reações associadas à perfusão incluindo reações de hipersensibilidade e anafiláticas.....	9
1.2. Reações Imunomediadas.....	10
1.3. Imunogenicidade .....	11
1.3.1. Anticorpos IgG anti-rhGAA I incluindo anticorpos inibitórios .....	11
1.3.2. Anticorpos IgE anti-rhGAA .....	11
1.4. Falência cardiorrespiratória devido a sobrecarga de fluidos .....	12
2. Gestão Clínica dos riscos identificados .....	12
2.1. Antes de cada perfusão.....	12
2.2. Perfusão com Myozyme .....	13
2.2.1. Recomendações quanto ao ritmo de perfusão .....	13
2.2.2. Reações Ligeiras ou Moderadas .....	13
2.2.3. Reações Graves tais como Reações de Hipersensibilidade/ Anafiláticas incluindo Choque Anafilático e Reações de Hipersensibilidade mediadas por IgE14	
2.3. Observação pós-perfusão .....	16
3. Avaliações .....	17
3.1. Descrição (ver resumo na tabela 4) .....	17
3.1.1. Programa de Vigilância Imunológica: determinação de anticorpos IgG, incluindo anticorpos inibitórios.....	17
3.1.2. Avaliação imunológica para reações associadas à perfusão: avaliação de anticorpos IgE, ativação do complemento e triptase sérica .....	17
3.1.3. Testes cutâneos .....	18
3.1.4. Avaliação de imunocomplexos em circulação .....	18
3.2. Procedimento para testes .....	21
4. Notificação de reações adversas .....	22
5. Gravidez e Amamentação.....	22
6. Registo de Pompe .....	22

7. Anexos .....	23
Anexo1. Preparação .....	23
Anexo 2. Administração.....	26
Anexo 3. Conservação .....	27

## ABREVIATURAS

CRIM	<i>Cross Reactive Immunologic Material</i>
GAA	Alfa Glucosidase Ácida
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
PS	Profissional de Saúde
RA	Reação Adversa
RAP	Reação Associada à Perfusão
RCM	Resumo das Características do Medicamento
rhGAA	Alfa Glucosidase Ácida humana recombinante
SC	Subcutânea
TSE	Terapêutica de Substituição Enzimática

## RESUMO

### Objetivo do Guia para os profissionais de saúde

O guia para os profissionais de saúde para o Myozyme (alglucosidase alfa) é um material educacional destinado aos médicos envolvidos no tratamento dos doentes com doença de Pompe e a outros profissionais de saúde (PS) envolvidos na gestão da doença, tais como farmacêuticos, médicos não especialistas, alergologistas e enfermeiros.

Os principais objetivos deste material são:

1. Minimizar os riscos conhecidos associados ao tratamento com Myozyme
2. Orientar os PS para a gestão clínica desses riscos
3. Orientar os PS para a realização de testes imunológicos que contribuem para a melhor caracterização dos potenciais mecanismos de reações associadas à perfusão (RAP) e reações de hipersensibilidade.

O guia para os profissionais de saúde inclui igualmente as recomendações e instruções para a recolha, processamento e envio das amostras para os testes imunológicos, de forma gratuita.

### Myozyme e Doença de Pompe

A doença de Pompe é uma doença de sobrecarga lisossomal pois deriva da deficiência de uma enzima  $\alpha$ -glucosidase ácida (GAA), que produz a degradação do glicogénio lisossómico em glucose. Uma deficiência desta enzima leva a uma acumulação de glicogénio e a uma possível rutura dos lisossomas, conduzindo a uma disfunção celular em muitos tecidos, nomeadamente nas fibras musculares

O Myozyme contém a alglucosidase alfa ( $\alpha$ -glucosidase ácida humana recombinante [rhGAA]) e está indicado para a terapêutica de substituição enzimática prolongada (TSE) em doentes com um diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da  $\alpha$ -glucosidase ácida). Este medicamento está indicado em doentes adultos e pediátricos de todas as idades. A dose recomendada de alglucosidase alfa é de 20 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de duas em duas semanas.

### Descrição dos riscos identificados

Os riscos associados à administração deste medicamento são:



A secção 1 deste guia para os profissionais de saúde inclui uma descrição detalhada dos riscos identificados associados à perfusão de Myozyme e a secção 2 inclui um guia para a gestão clínica dessas reações adversas.

## Teste de Imunogenicidade

A Genzyme estabeleceu para o Myozyme um programa de vigilância imunológica após comercialização, para a determinação da formação de anticorpos e do seu impacto clínico, se aplicável (ver secção 3.1.).

- É fortemente recomendada a colheita de amostra de soro na linha de base pré-tratamento.
- É recomendado que os títulos de anticorpos IgG sejam controlados regularmente (ver Resumo das Características do Medicamentos (RCM) para mais informação).
- Os médicos prescritores são fortemente encorajados para a colheita das amostras para a determinação de anticorpos IgE, ativação do complemento e triptase em doentes que desenvolveram reações associadas à perfusão moderadas a graves ou recorrentes sugestivas de reações de hipersensibilidade.

O Guia para os profissionais de saúde inclui também recomendações e instruções detalhadas sobre o acesso aos recipientes para colheita de amostras, para facilitar a colheita da amostra de sangue, processamento, embalagem e envio para Genzyme Clinical Immunology; este serviço é gratuito (ver secção 3.2.).

## CONTACTOS

- **Para notificar uma reação adversa e/ou exposição na gravidez relativa ao uso de Myozyme:**

Por favor notifique ao INFARMED, I.P. ou ao Titular de AIM através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P

Formulário online do Portal RAM (preferencialmente) disponível em:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 217987373 e Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: 21 798 73 97

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - Piso 3

2740-244 Porto Salvo

Telefone: 21 358 94 00

Fax: 21 358 96 09

E-mail: [PT-Farmacovigilancia@sanofi.com](mailto:PT-Farmacovigilancia@sanofi.com)

- **Para questões relativas a recipientes para amostras de anticorpos ou outras questões relacionadas com análises associadas ao Myozyme:**

Por favor contacte o Departamento Médico da Sanofi

E-mail: [PT-Farmacovigilancia@sanofi.com](mailto:PT-Farmacovigilancia@sanofi.com)

ou a Genzyme *EU Medical Services*

E-mail: [EUMedicalServices@genzyme.com](mailto:EUMedicalServices@genzyme.com)

- **Para informação relativa a Doença de Pompe ou Myozyme:**

Por favor contacte o Serviço de Informação Científica da Sanofi:

Telefone: 213589400

Fax: 213589609

E-mail: [fernanda.tome@sanofi.com](mailto:fernanda.tome@sanofi.com)



# 1. Descrição dos riscos identificados associados ao Myozyme

## 1.1. Reações associadas à perfusão incluindo reações de hipersensibilidade e anafiláticas

Uma reação associada à perfusão (RAP) é definida como uma reação adversa que ocorre durante a perfusão ou durante as horas seguintes e cuja causalidade está relacionada com o medicamento. Os eventos relacionados que ocorram no período após a perfusão podem ser considerados reações associadas à perfusão conforme a avaliação do notificador. Desconhece-se o mecanismo exato para a ocorrência de RAP. Na tabela 1 estão listados mecanismos potenciais (1,2):

**Tabela 1. Mecanismos potenciais para reações associadas à perfusão incluindo reações de hipersensibilidade e anafiláticas**

- Reação mediada por IgE
- Reação mediada por IgG com ativação do complemento
- Liberação de citocinas mas o mecanismo é pouco claro
- Mecanismo imunogénico não específico
- Estimulação direta dos mastócitos pelo medicamento levando à liberação de histamina

Em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização alguns doentes desenvolveram choque anafilático e/ou paragem cardíaca durante a perfusão com Myozyme, que exigiram medidas de suporte de vida. Geralmente, estas reações ocorrem pouco tempo após o início da perfusão. Os doentes apresentaram diversos sinais e sintomas, especialmente de natureza respiratória, cardiovascular, edematosa e/ou cutânea (Tabela 2).

**Tabela 2. Sinais e sintomas observados nas reações de hipersensibilidade/anafiláticas**

Respiratório	Cardiovascular	Cutâneo	Sistema Nervoso	Perturbações gerais e alterações no local de administração
broncospasmo sibilos paragem respiratória dificuldade respiratória apneia estridor dispneia diminuição da saturação de oxigénio/hipoxia aperto na garganta Taquipneia cianose	Paragem cardíaca hipotensão bradicardia taquicardia cianose vasoconstrição palidez  hipertensão afrontamento	urticária exantema eritema hiperhidrose prurido	tonturas inquietação cefaleia parestesia.	pirexia náusea extremidades frias sensação de calor desconforto torácico dor torácica edema da face edema periférico angioedema

Adicionalmente, em alguns doentes em tratamento com Myozyme foram observadas reações recorrentes que consistem de síndrome gripal ou uma combinação de acontecimentos como febre, arrepios, mialgia, artralgia, dor, fadiga após a perfusão e com duração de alguns dias.

Os doentes que já tiveram RAP (e em particular reações anafiláticas) devem ser tratados com extrema precaução ao readministrar Myozyme.

Para mais informação e orientação sobre a gestão da perfusão ver por favor a secção 2. Para mais informação sobre a preparação, administração e conservação do Myozyme ver por favor o anexo 1, 2 e 3 respetivamente.

A tabela 3 lista doentes com risco acrescido para complicações associadas às RAP.

**Tabela 3. Doentes com risco acrescido para complicações associadas às RAP**

- Doentes com doença febril aguda subjacente.
- Doentes com doença de Pompe avançada (podem apresentar um compromisso da função respiratória e cardíaca que os pode predispor a um risco mais elevado de complicações graves decorrentes de reações associadas à perfusão).
- Doentes que desenvolvam anticorpos IgE à alglucosidade alfa (apresentam um risco mais elevado de ocorrência de anafilaxia e reações de hipersensibilidade graves).
- Doentes a quem está a ser administrado Myozyme a ritmos de perfusão mais elevados.
- Doentes com início da doença de Pompe na infância que desenvolveram títulos de anticorpos IgG elevados.
- Doentes que apresentaram anteriormente RAP.
- Doentes que interromperam temporariamente o tratamento com Myozyme (ex.: durante a gravidez).

## 1.2. Reações Imunomediadas

Têm sido notificadas reações imunomediadas cutâneas e sistémicas graves em doentes tratados com Myozyme ( $<1/100$  to  $\geq 1/1000$ ).

As reações são autolimitadas e geralmente desenvolvem-se 7 a 10 dias após a perfusão do antigénio, iniciando-se com alguns sintomas do tipo gripal: febre, mialgia, artralgia e exantema. A recuperação clínica é geralmente evidente após 7 a 28 dias.

Têm sido notificadas reações cutâneas graves, possivelmente imunomediadas, com alglucosidade alfa, incluindo lesões ulcerativas e necrosantes da pele. Uma biopsia cutânea num doente demonstrou deposição de anticorpos anti-rhGAA na lesão.

Com a terapêutica com alglucosidade alfa têm sido observadas reações sistémicas imunomediadas, incluindo possíveis reações de tipo III mediadas por imunocomplexos. Estas reações ocorreram num período que mediou entre algumas semanas a 3 anos após o início das perfusões com alglucosidade alfa.

Foi observada síndrome nefrótica em alguns doentes de Pompe tratados com alglucosidade alfa e que apresentavam títulos elevados de anticorpos IgG ( $\geq 102.400$ ). Nestes doentes a biópsia renal mostrou deposição de imunocomplexos. Os doentes melhoraram após a interrupção do tratamento.

**Recomendação:** É recomendada a realização periódica de exame de urina nos doentes com títulos elevados de anticorpos IgG.

Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao desenvolvimento de reações sistémicas imunomediadas. Caso ocorram reações imunomediadas, deve ser considerada a interrupção

da administração de alglucosidase alfa e iniciado o tratamento médico adequado. Os riscos e benefícios de voltar a administrar alglucosidase alfa depois de uma reação imunomediada, devem ser ponderados. Em alguns doentes a terapêutica foi novamente reintroduzida com sucesso e continuaram a receber alglucosidase alfa sob supervisão clínica atenta.

### 1.3. Imunogenicidade

Tratando-se de uma terapêutica proteica, existe um potencial de ocorrência de resposta imunológica envolvendo a formação de anticorpos anti ácido  $\alpha$ -glucosidase humano recombinante (anticorpos IgG anti-rhGAA e anticorpos IgE anti-rhGAA).

#### 1.3.1. Anticorpos IgG anti-rhGAA I incluindo anticorpos inibitórios

Em ensaios clínicos, a maioria dos doentes com doença de Pompe de início na infância e de início tardio desenvolveu anticorpos IgG anti-alglucosidase alfa, geralmente nos 3 meses que se seguiram ao início do tratamento. Uma proporção idêntica de doentes tratados desenvolveu anticorpos IgG anti-rhGAA com o medicamento após a comercialização. Os doentes com doença de início na infância tratados com doses mais elevadas de alglucosidase alfa (40 mg/kg) mostraram tendência para desenvolver títulos de anticorpos IgG mais elevados e para sofrer mais RAP.

**Recomendação:** Monitorização regular dos títulos de anticorpos IgG dos doentes.

Observou-se que alguns doentes que desenvolvem títulos elevados e persistentes de anticorpos anti-alglucosidase alfa, nos quais se incluem os doentes *Cross Reactive Immunologic Material (CRIM)* negativos (ex. aqueles nos quais não foi detetada proteína GAA endógena por análise de *Western blot*), podem experienciar eficácia clínica reduzida com Myozyme. Pensa-se que a causa de uma resposta clínica insatisfatória nestes doentes seja multifatorial.

Em ensaios clínicos e/ou experiência pós-comercialização, o resultado do teste para a inibição da atividade da enzima e/ou retenção em alguns doentes tratados com Myozyme foi positivo. Desconhece-se a relevância clínica da inibição *in vitro*. Nos estudos em doentes com doença de início na infância e de início tardio, os doentes com inibição de retenção positiva apresentam geralmente títulos de anticorpos IgG mais elevados do que os doentes que permaneceram com inibição de retenção negativa. Até ao momento, não foi estabelecida nenhuma relação entre o estado de inibição e as reações adversas.

Desconhecem-se os efeitos dos anticorpos inibitórios na segurança e eficácia a longo prazo do Myozyme.

Por favor consulte a secção 3.1.1 Testes IgG e anticorpos inibitórios.

#### 1.3.2. Anticorpos IgE anti-rhGAA

Em ensaios clínicos e/ou experiência pós-comercialização, alguns doentes tratados com Myozyme foram avaliados quanto a anticorpos IgE específicos para a alglucosidase alfa; alguns deles foram positivos, sendo que alguns sofreram reações anafiláticas.

Os testes foram realizados normalmente nos casos de RAP moderadas, graves ou recorrentes sugestivas de reações de hipersensibilidade.

Em alguns doentes foram também efetuados testes cutâneos, um ensaio mais sensível para deteção de anticorpos IgE. Todos os doentes recuperaram totalmente. A terapêutica foi reintroduzida nalguns doentes com sucesso, tendo continuado o tratamento com Myozyme a uma velocidade de perfusão mais lenta e com doses iniciais inferiores (ou protocolos de dessensibilização) e sob supervisão clínica apertada. Os doentes que desenvolveram anticorpos IgE à alfa-glucosidase apresentam maior risco para RAPs e/ou reações anafiláticas.

**Recomendação:** Os doentes que desenvolvem anticorpos IgE devem estar sob monitorização atenta durante a administração do Myozyme pois, apresentam um risco mais elevado para a ocorrência de RAP e/ou reações anafiláticas.

### 1.4. Falência cardiorrespiratória devido a sobrecarga de fluidos

As crianças com hipertrofia cardíaca subjacente têm um risco acrescido. Os doentes com doença aguda subjacente podem ter um risco mais elevado de sofrerem insuficiência cardiorrespiratória aguda durante a perfusão com Myozyme. Foram recebidas algumas notificações de sobrecarga de fluídos.

Em alguns doentes com desenvolvimento da doença de Pompe na infância e com hipertrofia cardíaca subjacente até 72h após a perfusão com alglucosidase alfa observou-se falência cardiorrespiratória grave com necessidade de entubação e suporte inotrópico, possivelmente associada à sobrecarga de fluídos resultante da administração intravenosa de Myozyme.

## 2. Gestão Clínica dos riscos identificados

### 2.1. Antes de cada perfusão

A doença de Pompe apresenta um quadro clínico complexo que deve ser tido em consideração antes de iniciar a terapêutica de substituição enzimática com Myozyme. Os casos de doença de Pompe com manifestações agudas subjacentes no momento da administração do medicamento apresentam um risco mais elevado de reações associadas à perfusão. O estado clínico do doente deve ser tido em consideração antes da administração do Myozyme. Antes de cada perfusão do medicamento, todos os doentes devem ser avaliados clinicamente para excluir doença aguda ou subjacente.

#### Pré-medicação em doentes com anteriores reações de hipersensibilidade mediadas por IgE

- **A utilização de anti-histamínicos como pré-medicação não é recomendada em doentes com anteriores reações de hipersensibilidades mediadas por IgE.** Os anti-histamínicos podem mascarar os sintomas iniciais de uma reação de hipersensibilidade (ex. reações cutâneas), não permitindo que os técnicos responsáveis pela perfusão reconheçam a necessidade de diminuir o ritmo da perfusão e/ou de intervir de outra forma. Além disso, nos casos em que é libertada uma quantidade significativa de histamina, a administração de anti-histamínicos não é eficaz no tratamento de reações anafiláticas.

- A **exposição a beta-bloqueantes pode exacerbar reações anafiláticas e é uma contraindicação relativa**, quando um doente está em risco de anafilaxia. Os beta-bloqueantes também são uma contraindicação relativa para a administração de epinefrina.

Os possíveis efeitos secundários a curto e longo prazo resultantes da utilização prolongada da pré-medicação com corticosteroides, anti-histamínicos e antipiréticos, principalmente nas crianças, devem ser cuidadosamente ponderados. As doses devem ser administradas de acordo com as recomendadas nos respetivos Resumos das Características do Medicamento (RCM).

## 2.2. Perfusão com Myozyme

Quaisquer recomendações só deverão ser utilizadas como linhas de orientação. A decisão final relativa ao tratamento de cada doente é da responsabilidade do médico assistente.

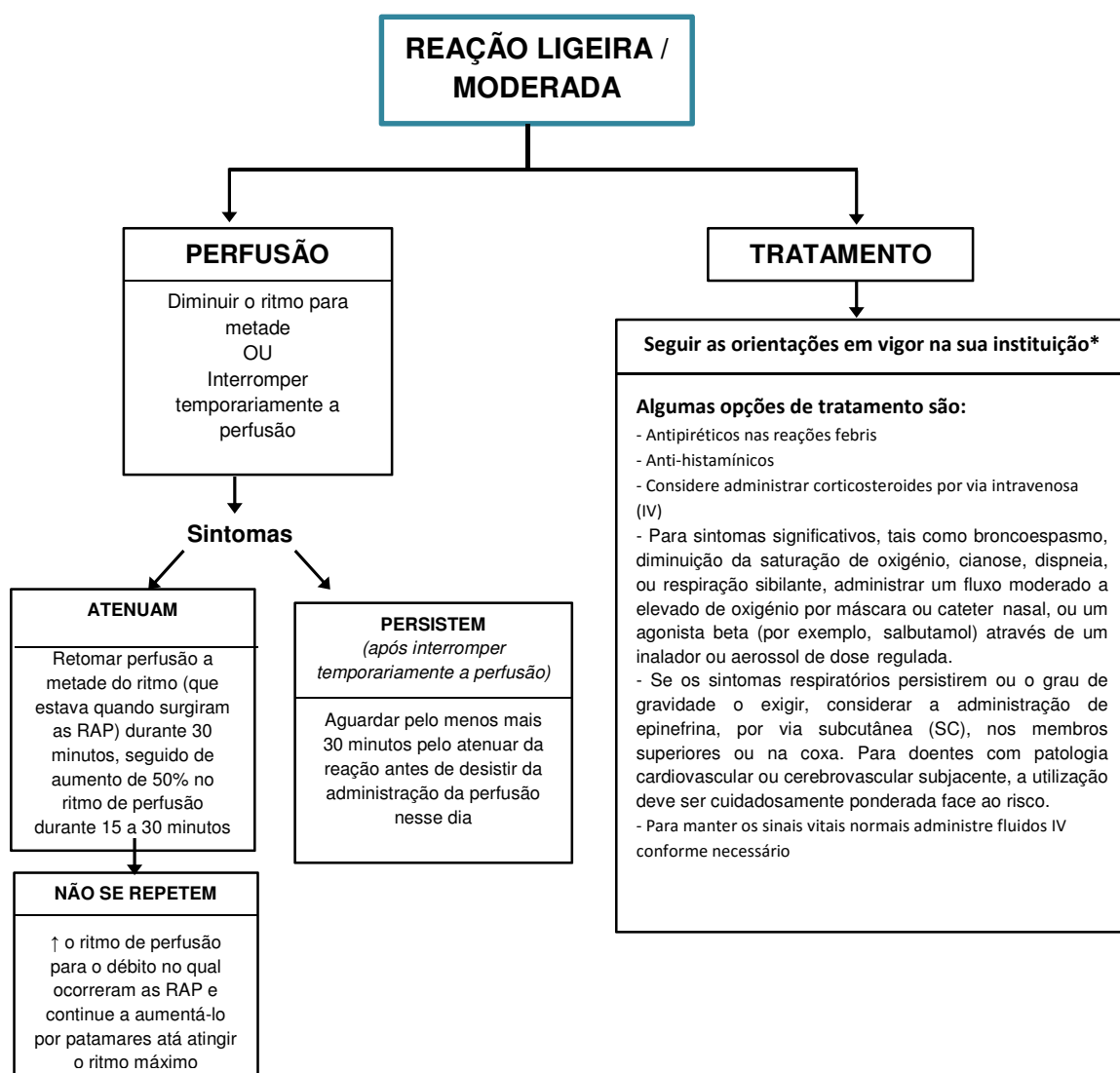
### 2.2.1. Recomendações quanto ao ritmo de perfusão

- Recomenda-se que o ritmo inicial da perfusão deste medicamento comece com uma dose máxima de 1 mg/Kg/h. O ritmo de infusão pode ser aumentado gradualmente 2 mg/Kg/h a cada 30 minutos, após estabelecida a tolerância do doente ao ritmo de perfusão, até alcançar o ritmo de perfusão máximo recomendado de 7 mg/Kg/h. Devem ser obtidos os sinais vitais no final de cada patamar de perfusão. Os doentes que manifestaram RAP devem ser tratados com cuidado quando lhes for readministrado o Myozyme.
- Se as reações forem relacionadas com o ritmo de perfusão, então sugere-se a seguinte alteração:
  - Reduzir o ritmo máximo de perfusão e/ou
  - Prolongar cada patamar de perfusão em 15-30 minutos.

### 2.2.2. Reações Ligeiras ou Moderadas

Na figura 1. está descrita como deve ser realizada a gestão de reações ligeiras a moderadas, incluindo algumas opções do tratamento das mesmas.

**Figura 1. Gestão de reações ligeiras a moderadas**



\*As contraindicações devem ser sempre ponderadas face ao benefício ou a necessidade de usar epinefrina como medida de recurso em caso de reações anafiláticas com risco de vida.

### 2.2.3. Reações Graves tais como Reações de Hipersensibilidade/ Anafiláticas incluindo Choque Anafilático e Reações de Hipersensibilidade mediadas por IgE

**Advertência:** Durante as perfusões de Myozyme foram observadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo reações anafiláticas com risco de vida, algumas das quais mediadas por IgE. Alguns doentes desenvolveram choque anafilático e/ou paragem cardíaca durante a perfusão com Myozyme, que necessitaram de medidas de suporte de vida. Durante a administração de Myozyme devem estar prontamente disponíveis os meios adequados de suporte médico, incluindo **equipamento de ressuscitação cardiopulmonar**.

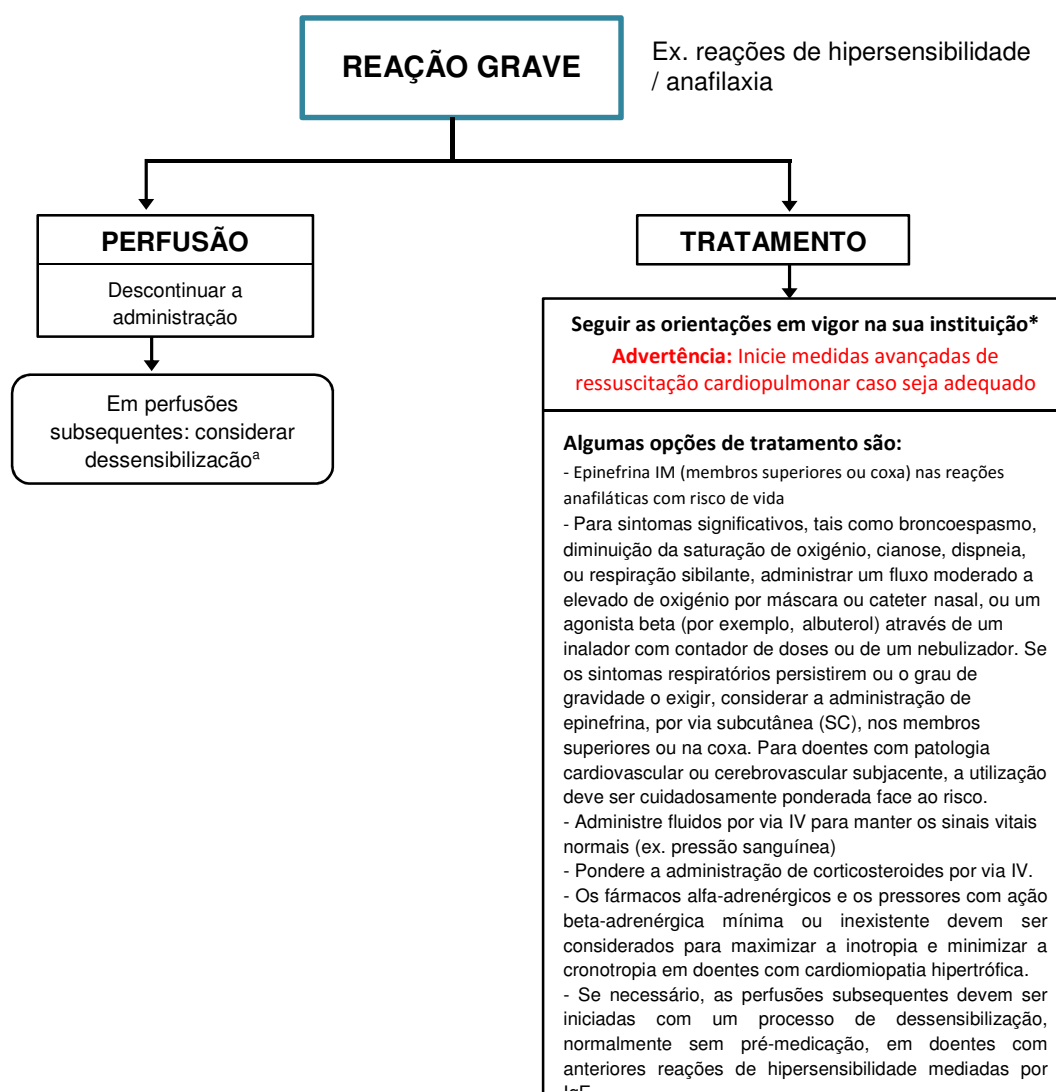
- As reações anafiláticas colocam, frequentemente, a vida em risco tendo início agudo em minutos até várias horas após o início da perfusão. Mesmo quando, inicialmente, os

sintomas são ligeiros, o potencial de progressão para um desfecho grave e até irreversível deve ser reconhecido.

- A deteção precoce de sinais e sintomas de hipersensibilidade ou de reações anafiláticas pode auxiliar no tratamento eficaz dos doentes e na prevenção de desfechos possivelmente significativos ou irreversíveis.
- É importante reconhecer o fenómeno alérgico numa fase precoce, para que a perfusão possa ser interrompida, o seu ritmo reduzido e/ou outra intervenção corretiva ser implementada.
- Devem ser ponderados os riscos e benefícios da readministração de Myozyme após uma reação anafilática ou de hipersensibilidade grave. A reintrodução da terapêutica foi efetuada em alguns doentes que continuaram a ser medicados com Myozyme, sob vigilância médica apertada. Caso seja tomada a decisão de retomar a terapêutica, devem ser tomadas todas as medidas adequadas incluindo a disponibilidade de meios de ressuscitação.

Na figura 2 está descrita como deve ser realizada a gestão de reações graves, incluindo algumas opções de tratamento.

**Figura 2. Gestão de reações graves**



*\* As contraindicações devem ser sempre ponderadas face ao benefício ou a necessidade de usar epinefrina como medida de recurso em caso de reações anafiláticas com risco de vida.*

*<sup>a</sup> Contacte o Departamento Médico da Sanofi para instruções sobre os procedimentos de dessensibilização. Os contactos são disponibilizados acima na secção **Contactos** deste guia.*

As recomendações aqui disponibilizadas para o tratamento de doentes IgE positivos só deverão ser utilizadas como linhas de orientação. As decisões finais relativas ao tratamento de cada doente são da responsabilidade do médico assistente.

### 2.3. Observação pós-perfusão

Por razões de segurança recomenda-se que, tanto durante como após cada perfusão intravenosa de Myozyme, os doentes sejam observados por um médico familiarizado com a doença de Pompe e com as potenciais reações ao medicamento. A duração da monitorização pós-perfusão deve ser determinada pelo médico com base no estado clínico do doente e no histórico das perfusões anteriores.



## 3. Avaliações

### 3.1. Descrição (ver resumo na tabela 4)

#### 3.1.1. Programa de Vigilância Imunológica: determinação de anticorpos IgG, incluindo anticorpos inibitórios

Nos ensaios clínicos efetuados, a maioria dos doentes desenvolveu anticorpos antialglucosidase alfa, principalmente no período de 3 meses após o início do tratamento. Desta forma, a seroconversão é esperada na maioria dos doentes tratados com Myozyme (alglucosidase alfa). Foi observada uma tendência em doentes com doença de início na infância para desenvolvimento de títulos mais elevados de anticorpos IgG. Não parece haver uma correlação entre o início das RAPs e o momento da formação de anticorpos IgG. O efeito da formação de anticorpos sobre a eficácia e segurança da alglucosidase alfa a longo prazo não está completamente provado.

Como parte do processo de vigilância da segurança pós-comercialização, a Sanofi iniciou um programa de vigilância imunológica para o Myozyme de forma a determinar a extensão da formação de anticorpos que ocorre com o Myozyme e compreender o seu impacto clínico, caso exista. Atualmente não estão comercializados testes para anticorpos contra a alglucosidase alfa; contudo a Sanofi disponibiliza um serviço para realização dos mesmos. Para informações sobre este serviço ou pedidos de recipientes para amostras por favor contacte o departamento Médico da Sanofi ([PT-Farmacovigilancia@sanofi.com](mailto:PT-Farmacovigilancia@sanofi.com)) ou a Genzyme EU Medical Services ([EUMedicalServices@genzyme.com](mailto:EUMedicalServices@genzyme.com)). Consulte a secção 3.2 para informação sobre a recolha, processamento, embalagem e envio de amostras de sangue.

**Recomendação:**

- Os títulos de anticorpos IgG devem ser monitorizados regularmente.
- Os doentes tratados devem ser avaliados quanto à inibição da retenção ou atividade enzimática caso desenvolvam uma diminuição do efeito clínico apesar do tratamento continuado com Myozyme.
- É fortemente recomendada a colheita de amostras de soro na linha de base pré-tratamento antes da primeira perfusão do doente.

#### 3.1.2. Avaliação imunológica para reações associadas à perfusão: avaliação de anticorpos IgE, ativação do complemento e triptase sérica

Esta avaliação foi geralmente realizada para RAP ligeiras, graves ou recorrentes, sugestivas de reações de hipersensibilidade. Alguns dos doentes que foram avaliados obtiveram resultados positivos para anticorpos IgE específicos de alglucosidase alfa, incluindo alguns que apresentaram reações anafiláticas.

O tratamento foi retomado com sucesso em alguns doentes usando ritmos de perfusão mais lentos e/ou doses iniciais mais baixas, tendo continuado a receber tratamento com Myozyme sob vigilância médica apertada.

**Recomendação:** De forma a caracterizar o potencial mecanismo das RAPs devem ser recolhidas amostras 1-3 horas após o início da reação associada à perfusão, para avaliação da

ativação do complemento e triptase sérica. Amostras para avaliação de IgE devem ser recolhidas pelo menos 72 horas após o final da perfusão.

Para informações sobre a avaliação imunológica ou pedidos de recipientes para amostras por favor contacte o departamento Médico da Sanofi ([PT-Farmacovigilancia@sanofi.com](mailto:PT-Farmacovigilancia@sanofi.com)) ou a Genzyme EU Medical Services ([EUMedicalServices@genzyme.com](mailto:EUMedicalServices@genzyme.com)). Consulte a secção 3.2 para informação sobre a recolha, processamento, embalagem e envio de amostras de sangue.

### 3.1.3. Testes cutâneos

Os testes cutâneos podem ser executados ao critério do médico assistente, em doentes que experimentam uma RAP, de acordo com os seguintes critérios (tabela 4):

- A RAP é sugestiva de uma reação mediada por IgE, com sintomas persistentes tais como broncoespasmo, hipotensão e/ou urticária requerendo intervenção OU quaisquer outros sinais ou sintomas que o médico assistente considere relevantes
- Os testes cutâneos podem ser considerados como fator preditivo de reações mediadas por IgE e para confirmar os resultados de outros testes IgE.

Se for decidido executar um teste cutâneo, recomenda-se adiar a perfusão de Myozyme até que este tenha sido realizado e os resultados analisados pelo médico responsável.

**Nota:** Determinados medicamentos (como por exemplo, anti-histamínicos, adrenérgicos) poderão interferir com os resultados do teste. Antes de um teste cutâneo, a medicação do doente deverá ser revista de forma a avaliar se poderá ou não interferir com resultados do teste.

Recomenda-se que o teste cutâneo seja realizado por um Alergologista experiente ou um médico com experiência na realização de testes cutâneos de alergias e que o teste ocorra num mínimo de 48 horas após a perfusão com Myozyme e, preferencialmente, >3 semanas após um episódio anafilático devido á dessensibilização transitória.

O procedimento esboçado apenas envolve testes *prick*. Se o resultado destes testes for negativo, poderão ser autorizados testes intradérmicos. O teste inclui Myozyme e controlos positivos e negativos. Instruções detalhadas para procedimentos de testes cutâneos serão disponibilizadas ao médico assistente após pedido formal. Contacte o Departamento Médico da Sanofi para obter as orientações para os procedimentos de testes cutâneos. Os contactos são disponibilizados acima na secção **Contactos** deste guia.

### 3.1.4. Avaliação de imunocomplexos em circulação

Caso um doente apresente sinais ou sintomas sugestivos de reações sistémicas mediadas por imunocomplexos que envolvam a pele e outros órgãos, devem ser obtidas amostras para avaliação de imunocomplexos em circulação. Os doentes devem ser monitorizados quanto à continuação da sintomatologia relacionada com imunocomplexos, e amostras adicionais deverão ser recolhidas para avaliação quando adequado. A realização de avaliações adicionais quanto à possibilidade de doença por imunocomplexos é da responsabilidade do médico assistente, incluindo biópsias aos órgãos com suspeita de envolvimento (ex.: pele, para avaliar vasculite e biópsia ao rim para determinação da deposição de imunocomplexos na membrana basal glomerular).

Tanto a amostra base como amostras posteriores congeladas podem ser assim mantidas e enviadas numa data posterior caso o recipiente para recolha da amostra não tenha sido ainda recebido. Recomenda-se que sejam seguidas as instruções facultadas uma vez que amostras não corretamente etiquetadas ou manuseadas podem ser inutilizáveis ou gerar resultados incorretos.

**Tabela 4. Características dos testes cutâneos e imunológicos**

Teste <sup>a</sup>	Indicação	Tipo de amostra	Frequência	Momento de recolha <sup>b</sup>
<b>Teste cutâneo</b>	RAP sugestivas de reação mediada por IgE com sintomas persistentes ou confirmação dos resultados de outros testes IgE	Teste <i>prick</i>	<i>Ad hoc</i> (após RAP)	Mínimo de 48h após a perfusão e preferencialmente >3 semanas após episódio anafilático
<b>IgG<sup>c</sup></b>	Monitorização de rotina	Soro congelado Sangue total (recebido dentro de 24h após colheita)	Monitorização de rotina	Amostra deve ser pré-perfusão ou >3 dias após perfusão
<b>Anticorpos IgG/inibitórios</b>	Diminuição da resposta ao tratamento ou falta de eficácia	Soro congelado Sangue total (recebido dentro de 24h após colheita)	<i>Ad hoc</i> (conforme necessário)	Amostra deve ser pré-perfusão ou >3 dias após perfusão
<b>Anticorpos IgG/IgE</b>	RAP moderadas/graves ou recorrentes sugestivas de reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas	Soro congelado Sangue total (recebido dentro de 24h após colheita)	<i>Ad hoc</i> (conforme necessário)	Pré-perfusão ou pelo menos >3 dias após perfusão
<b>Triptase sérica</b>	RAP moderadas/graves ou recorrentes sugestivas de reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas	Soro congelado	<i>Ad hoc</i> (conforme necessário)	1-3 horas após reação à perfusão
<b>Ativação do complemento</b>	RAP moderadas/graves ou recorrentes sugestivas de reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas	Plasma EDTA congelado	<i>Ad hoc</i> (conforme necessário)	1-3 horas após reação à perfusão
<b>Imunocomplexos circulantes e anticorpos IgG</b>	Reações sugestivas de reações sistêmicas imunomediadas	Soro congelado	<i>Ad hoc</i> (conforme necessário)	1-3 horas após perfusão (teste realizado na amostra IgG)

<sup>a</sup>A Sanofi disponibiliza um serviço gratuito para a recolha, processamento, embalagem e envio de amostras de sangue para o laboratório central. Este serviço aplica-se a todos os testes realizados no âmbito de uma investigação a RAP (incluindo anticorpos IgG, anticorpos IgE, anticorpos inibitórios, ativação do complemento, Imunocomplexos em circulação e triptase sérica) e a todas as amostras para monitorização de rotina de IgG. Os testes cutâneos são geralmente realizados a nível local.

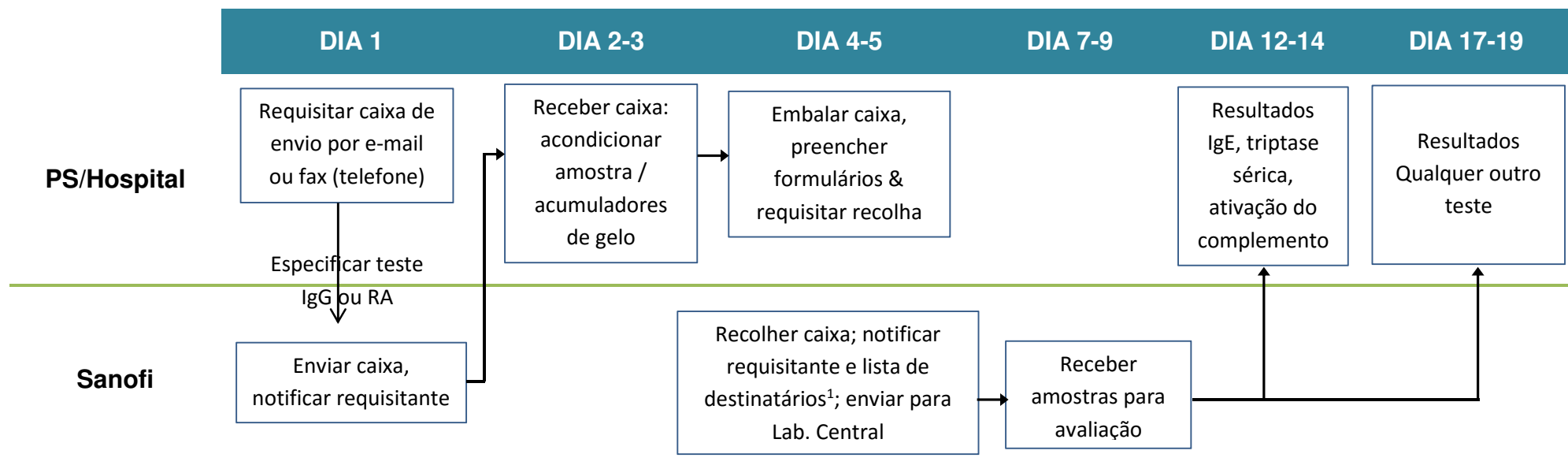
<sup>b</sup>Documentar a data e hora a que a amostra foi colhida.

<sup>c</sup>Se os resultados revelarem títulos altos de IgG, um exame de urina periódico é recomendado.

### 3.2. Procedimento para testes

Este procedimento aplica-se aos testes realizados no âmbito de uma investigação a RAP (incluindo anticorpos IgG, anticorpos IgE, anticorpos inibitórios, ativação do complemento, Imunocomplexos em circulação e triptase sérica) e a todas as amostras para análises de rotina pós-comercialização (Figura 3).

**Figura 3. Procedimento para amostras destinadas a avaliação imunológica de rotina pós-comercialização e análises relacionadas com reações adversas (RA)**



**Prazos estimados para receção dos resultados:**

*5 dias consecutivos: IgE, triptase sérica, ativação do complemento*

*10 dias consecutivos: qualquer outro teste*

## 4. Notificação de reações adversas

É importante notificar as suspeitas de reações adversas que ocorram após autorização de um medicamento uma vez que permite a monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa através do Sistema Nacional de Farmacovigilância ou contactando diretamente o Departamento Médico local da Sanofi, cujos contactos se encontram disponíveis acima na secção **Contactos** deste guia.

## 5. Gravidez e Amamentação

A utilização de Myozyme em grávidas ainda não foi investigada. Os únicos dados que avaliam os riscos reprodutivos com alglucosidase alfa são ensaios não-clínicos. O Myozyme não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário (consultar RCM na secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento).

A alglucosidase alfa pode ser excretada no leite materno. Como não existem dados disponíveis sobre os efeitos em recém-nascidos expostos à alglucosidase alfa através do leite materno, recomenda-se parar a amamentação quando se utiliza Myozyme.

É necessário que haja informação sobre a exposição aos fármacos durante a gravidez de forma a identificar os agentes que possam provocar danos nefastos ao desenvolvimento fetal. Inversamente, dados sobre a exposição durante a gravidez também podem determinar que a toxicidade fetal de um produto é limitada. De forma a reunir, rever e comunicar todo o tipo de informação sobre a segurança durante a gravidez, e para que se possam obter dados mais precisos, a Sanofi fará o *follow-up* de todos os casos de gravidez que forem comunicados. A Sanofi encoraja fortemente os médicos e outros profissionais de saúde a notificarem todas as gravidezes e resultados de gravidezes de doentes expostas ao Myozyme, independentemente de essa exposição estar associada ou não a uma reação adversa.

Os contactos para notificação de exposições durante a gravidez estão disponíveis acima na secção **Contactos** deste guia.

## 6. Registo de Pompe

Os médicos ou profissionais de saúde são encorajados a registar os doentes diagnosticados com doença de Pompe em [www.PompeRegistry.com](http://www.PompeRegistry.com). Os dados dos doentes serão recolhidos de forma anónima neste registo.

O objetivo do “Registo de Pompe” é melhorar o conhecimento sobre a doença de Pompe e monitorizar os doentes e a sua resposta a terapêuticas de substituição enzimática ao longo do tempo, com o intuito de melhorar os resultados clínicos nestes doentes.

## 7. Anexos

### Anexo1. Preparação

Utilize uma técnica asséptica durante a preparação.

Os seguintes itens são necessários para a preparação e administração de Myozyme®:

- Quantidade necessária de frascos do medicamento com base na dose do doente
- Conjunto para administração intravenosa com filtro em linha de baixa ligação às proteínas de 0,2 microns
- Água para injetáveis, para reconstituição.
- Cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%, para administração parentérica) para a diluição
- Seringas para reconstituição e diluição
- Agulhas com 20 g de calibre máximo para reconstituição e diluição
- Material adicional, de acordo com o protocolo de cada instituição



*Nota:* Não utilizar agulhas com filtro durante a preparação de Myozyme

1. Determine o número de frascos para reconstituir, baseado no peso do doente e na dosagem recomendada de 20 mg/Kg. Arredonde o número de frascos para o número inteiro seguinte. Retire os frascos necessários do medicamento do frigorífico e aguarde até que atinjam a temperatura ambiente antes de proceder à reconstituição. Os frascos devem atingir a temperatura ambiente em aproximadamente 30 minutos.



**Para calcular a dose:**

Peso do Doente (kg) x Dose (mg/kg) = Dose do Doente (mg)

Dose do Doente (mg) ÷ 50 mg/frasco=número de frascos a reconstituir.

Se o número de frascos não corresponder a um número inteiro, arredonde para o número inteiro seguinte.

*Exemplos:*

**A. Início na infância:** Peso do Doente (16 kg) x Dose (20 mg/kg) = Dose do Doente (320 mg)  
320 mg ÷ 50 mg/frasco=6,4 frascos; desta forma devem ser reconstituídos 7 frascos

**B. Início tardio:** Peso do Doente (68 kg) x Dose (20 mg/kg) = Dose do Doente (1360 mg)  
1360 mg ÷ 50 mg/frasco=27,2 frascos; desta forma devem ser reconstituídos 28 frascos

2. Reconstitua cada frasco de 50 mg de Myozyme com 10,3 ml de água para injetáveis usando uma seringa com 20 gauge de calibre máximo. Cada frasco deve conter 5 mg/ml num total de 50 mg em 10 ml. Evite um impacto brusco da água sobre o pó para minimizar o efeito de espuma, adicionando a água para injetáveis lentamente, gota a gota, contra a parede do frasco e não diretamente sobre o liofilizado. Balance e role muito suavemente cada frasco. Não inverta, gire ou agite o frasco.
3. Inspeção visualmente e de imediato os frascos reconstituídos quanto a partículas estranhas ou descoloração. Não utilize se após inspeção observar partículas opacas ou se a solução estiver descolorada e contacte o Departamento Médico local da Sanofi (contactos disponíveis acima na secção **Contactos** deste guia).  
A solução reconstituída pode, ocasionalmente, conter algumas partículas de alglucosidase alfa (normalmente menos de 10 por frasco) sob a forma de minúsculos fios brancos ou fibras translúcidas após inspeção inicial. Isto também pode acontecer após a diluição para perfusão. Estas partículas contêm alglucosidase alfa e podem aparecer após a reconstituição inicial e aumentar ao longo do tempo. Estudos demonstraram que estas partículas serão removidas através de filtração em linha utilizando um filtro de baixa ligação às proteínas de 0,2 microns sem qualquer efeito detetável na pureza ou dosagem do medicamento.
4. O Myozyme deve ser diluído numa solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis, imediatamente após a reconstituição, para uma concentração final de 0,5 a 4 mg/ml. Observe a tabela 1 para o volume recomendado de perfusão total com base no peso do doente. Elimine os frascos que contenham solução reconstituída não utilizada.

Dose do Doente (em mg) ÷ 5 mg/ml = número de ml de Myozyme reconstituído necessário para a dose do doente.

*Exemplo:*

Dose do Doente = 320 mg >>> 320 mg ÷ 5 mg/ml = 64 ml de Myozyme



**Tabela 1. Cálculo do Volume Total de Perfusão**

Intervalo de Peso do Doente (Kg)	Volume Total de Perfusão (ml)	Ritmos de perfusão			
		Passo 1 1mg/kg/h(ml/h)	Passo 2 3mg/Kg/h (ml/h)	Passo 3 5mg/Kg/h (ml/h)	Passo 4 7 mg/Kg/h (ml/h) (até que o volume total tenha sido perfundido)
1,25 - 10	50	3	8	13	18
10,1 - 20	100	5	15	25	35
20,1 - 30	150	8	23	38	53
30,1 - 35	200	10	30	50	70
35,1 - 50	250	13	38	63	88
50,1 - 60	300	15	45	75	105
60,1 - 100	500	25	75	125	175
100,1 - 120	600	30	90	150	210
120,1 - 140	700	35	105	175	245
140,1 - 160	800	40	120	200	280
160,1 - 180	900	45	135	225	315
180,1 - 200	1000	50	150	250	350

- Extraia lentamente a solução reconstituída de cada frasco, utilizando uma seringa com 20 gauge de calibre máximo, evitando fazer espuma no interior da seringa.
- Retire o ar de dentro do saco de perfusão de forma a minimizar a formação de partículas dada a sensibilidade deste medicamento a interfaces ar-líquido.
- Extraia um volume igual de solução de cloreto de sódio a 9mg/ml (0,9%) para injetáveis, que será substituída pela solução deste medicamento reconstituída.
- Adicione a solução de Myozyme reconstituída lenta e diretamente para a solução de cloreto de sódio e não para o ar que possa existir no interior do saco de perfusão. Evite fazer espuma no saco de perfusão.
- Massaje ou inverta suavemente o saco de perfusão para misturar bem a solução diluída; não agite.
- Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a utilização única. Todo o produto não utilizado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

## Anexo 2. Administração

*Nota:* Myozyme® (alglucosidase alfa) não deve ser perfundido na mesma linha intravenosa juntamente com outros produtos. Durante a administração, a solução diluída deve ser filtrada através de um filtro em linha de 0,2 µm, de baixa ligação às proteínas, de forma a eliminar quaisquer partículas visíveis. As partículas visíveis (enzimas e degradantes agregados) são removidas pelo filtro em linha sem que tenha sido detetado qualquer efeito na pureza ou dosagem de Myozyme.

Doentes com doença aguda subjacente aquando da perfusão de Myozyme parecem ter risco acrescido de reações à perfusão. O estado clínico do doente deve ser tido em consideração antes da administração do Myozyme.

1. Explique ao doente o processo de administração.
2. Obtenha sinais vitais, que devem incluir pressão sanguínea, pulso, frequência respiratória e temperatura corporal antes da perfusão.
3. Obtenha um acesso IV. Podem ser utilizadas veias do antebraço, do pulso ou da mão para os acessos. Um acesso central é também uma opção.
4. Se aplicável, colha o sangue necessário e lave a linha com uma solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%.
5. Recomenda-se que seja iniciada uma perfusão em linha primária de uma solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, num ritmo indicado pelo médico, de forma a assegurar a manutenção do acesso IV. Se possível, deve utilizar-se uma bomba perfusora programável para controlar o débito.
6. Prepare o kit de administração com a solução de perfusão de Myozyme. Procure evitar a presença de bolhas de ar no tubo. De forma a assegurar o controlo preciso do ritmo da perfusão, recomenda-se a utilização de uma bomba perfusora programável.
7. Ligue o kit de administração da solução de Myozyme a um filtro de baixa ligação às proteínas de 0,2 microns (µm) e inicie a linha.
8. Ligue a linha da solução de Myozyme à entrada mais baixa do kit primário de administração do doente.
9. A perfusão deve ser efetuada passo-a-passo, utilizando uma bomba de perfusão.
10. Quando a perfusão estiver completa, lave o tubo com uma solução de cloreto de sódio para injetáveis a 0,9% (ao ritmo da última perfusão), para garantir que a dose completa de Myozyme seja administrada ao doente.
11. Retire o kit de administração, assim como quaisquer restos do medicamento não utilizado ou material desperdiçado e destrua de acordo com os requisitos locais.

### Anexo 3. Conservação

Os frascos de Myozyme® (alglucosidase alfa) não reconstituído devem ser conservados entre os 2° e os 8°C. Não utilize os frascos após o prazo de validade.

Após a reconstituição e diluição da solução, recomenda-se uma utilização imediata. Contudo, foi demonstrada a estabilidade química e física em utilização durante 24 horas entre 2 e 8°C quando a solução é conservada ao abrigo da luz. Não é recomendada a conservação à temperatura ambiente da solução reconstituída e diluída. **NÃO CONGELAR E NÃO AGITAR.**

