

MANUAL DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA

Myozyme® (alfa- α -glucosidase)

Orientação para profissionais de saúde
sobre riscos associados à administração de
Myozyme®, gerenciamento de risco clínico
e exames imunológicos

Em caso de suspeita de eventos adversos, notifique ao sistema VigiMed (disponível no portal da ANVISA) ou ao SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor) da Sanofi Genzyme através do telefone 0800 703 0014, endereço de e-mail sac.brasil@sanofi.com

Saiba mais sobre a inscrição de pacientes no “Pompe Registry” através do site <https://www.registrynxt.com>

Atualizado em Set/2021

ÍNDICE

• ABREVIACÕES.....	3
• RESUMO.....	4
• OBJETIVO DO MANUAL DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA.....	4
• MYOZYME® E DOENÇA DE POMPE.....	4
• DESCRIÇÃO DOS RISCOS IDENTIFICADOS.....	5
• TESTES IMUNOLÓGICOS.....	5
• CONTATOS	6
• 1. DESCRIÇÃO DOS RISCOS ASSOCIADOS AO MYOZYME®	7
• 1.1 REAÇÕES ASSOCIADAS À INFUSÃO, INCLUINDO HIPERSENSIBILIDADE E REAÇÕES ANAFILÁTICAS	7
• 1.2 REAÇÕES IMUNOMEDIADAS.....	9
• 1.3. IMUNOGENICIDADE.....	9
• 1.3.1. ANTICORPOS IgG ANTI-rhGAA INCLUINDO ANTICORPOS INIBITÓRIOS	9
• 1.3.2. ANTICORPOS IGE ANTI-rhGAA	10
• 1.4. RISCOS ASSOCIADOS À IMUNOMODULAÇÃO CONCOMITANTE.....	11
• 1.5. INSUFICIÊNCIA CARDIORRESPIRATÓRIA AGUDA ASSOCIADA À SOBRECARGA DE FLUIDOS.....	11
• 2. CONTROLE CLÍNICO DE RISCOS IDENTIFICADOS ^{2,8-14}	12
• 2.1. ESTÁGIO PRÉ-INFUSÃO.....	12
• PRÉ-TRATAMENTO EM PACIENTES COM REAÇÕES ANTERIORES DE HIPERSENSIBILIDADE MEDIADA POR IgE	12
• 2.2. ESTÁGIO DE INFUSÃO.....	12
• 2.2.1. VELOCIDADE DE INFUSÃO RECOMENDADA	13
• 2.2.2. REAÇÕES LEVES OU MODERADAS ^{2,8,9}	13
• 2.2.3. REAÇÕES GRAVES: REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE/REAÇÕES ANAFILÁTICAS, INCLUINDO CHOQUE ANAFILÁTICO E REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE MEDIADA POR IgE ^{9,10,14}	15
• 2.3. OBSERVAÇÃO PÓS-INFUSÃO.....	17
• 3. TESTES.....	18
• 3.1. DESCRIÇÃO (TABELA 4).....	18
• 3.1.1. PROGRAMA DE IMUNOVIGILÂNCIA: TESTES DE ANTICORPO IgG, INCLUINDO ANTICORPOS INIBITÓRIOS	18
• 3.1.2. TESTES DE IMUNOLOGIA PARA REAÇÕES DE INFUSÃO: IgE, ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO E TESTE DE TRIPTASE SÉRICA.....	19
• 3.1.3. TESTE CUTÂNEO ^{11,12}	19
• 3.1.4. TESTE DE COMPLEXO IMUNE CIRCULANTE.....	20
• 3.2. PROCEDIMENTO DE TESTE.....	21
• 4. RELATO DE SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS	22
• 5. GRAVIDEZ E LACTAÇÃO	23
• 6. REGISTRO POMPE.....	24
• 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
• 8. ANEXOS	26
• ANEXO 1. PREPARAÇÃO DE MYOZYME®.....	26
• ANEXO 2. ADMINISTRAÇÃO DE MYOZYME®	28
• ANEXO 3. ARMAZENAMENTO DE MYOZYME®	29

ABREVIATÓES

• ALT	Alanino Aminotransferase
• AST	Aspartato Aminotransferase
• CIC	Complexo Imune Circulante
• CK	Creatinoquinase
• CRIM	Material Imunológico Reativo Cruzado
• EA	Evento Adverso
• G	Gauge
• GAA	Alfa-Glicosidase Ácida
• GP	Departamento Global de Farmacovigilância
• HCP	Profissional de Saúde
• IV	Intravenoso
• RAI	Reação Associada à Infusão
• rhGAA	Alfa-glicosidase Ácida Recombinante Humana
• TRE	Terapia de Reposição Enzimática

RESUMO

OBJETIVO DO MANUAL DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA

O Manual de Informações de Segurança do Myozyme® (alfa- α -glicosidase) é um material educativo suplementar fornecido aos médicos envolvidos no cuidado de pacientes com doença de Pompe tratados com Myozyme®. Os médicos tratadores podem fornecer este material a outros profissionais de saúde envolvidos no manejo da doença, quando necessário (p. ex., farmacêuticos, médicos não especialistas, alergologistas e enfermeiros). Os principais objetivos do Manual de Informações de Segurança são:

- Minimizar riscos conhecidos associados ao tratamento com Myozyme®;
- Orientar os profissionais de saúde sobre o controle clínico desses riscos;
- Orientar os profissionais de saúde a conduzirem testes imunológicos que ajudarão a caracterizar mais a fundo o possível mecanismo de Reações Associadas à Infusão (RAIs) e reações de hipersensibilidade.

Este Manual de Informações de Segurança também fornece informações sobre o Programa Rare, programa de suporte ao diagnóstico e monitoramento da Sanofi Genzyme, para testes imunológicos gratuitos.

MYOZYME® E DOENÇA DE POMPE

A doença de Pompe é uma doença de depósito lisossômico causada pela deficiência na atividade da α -Glicosidase Ácida (GAA), uma enzima que degrada o glicogênio lisossômico em glicose. A deficiência de GAA leva ao acúmulo de glicogênio e à ruptura de lisossomos, resultando em disfunção celular em muitos tecidos corporais, especialmente nas fibras musculares.

Myozyme® contém o ingrediente ativo alfa- α -glicosidase (α -Glicosidase Ácida Recombinante Humana [rhGAA]). Myozyme® é indicado para o uso prolongado, como terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da α -glicosidase ácida). O regime de dose recomendado de Myozyme® é de 20 mg/kg de peso corporal administrado uma vez a cada duas semanas, por infusão intravenosa (IV).

DESCRIÇÃO DOS RISCOS IDENTIFICADOS

Os seguintes riscos associados à administração de Myozyme® foram identificados (ver seção 1):



Este Manual de Informações de Segurança fornece uma descrição completa dos riscos identificados associados com a infusão de Myozyme® e orientação sobre o controle clínico de reações adversas (consulte a seção 2).

TESTES IMUNOLÓGICOS

A Sanofi Genzyme estabeleceu um programa de imunovigilância pós-comercialização para o Myozyme®, a fim de determinar a extensão da formação de anticorpos com Myozyme® e seu impacto clínico, se houver (consulte a seção 3.1).

- Coleta de amostra basal de soro antes da primeira infusão é fortemente encorajada;
- Recomenda-se que os pacientes sejam monitorados regularmente para anticorpo IgG (consulte a bula do produto para mais informações sobre o monitoramento de IgG de rotina);
- Os médicos responsáveis pelo tratamento são fortemente encorajados a coletar amostras para testes de IgE, ativação do complemento e triptase para pacientes que apresentam RAIs graves ou recorrentes, sugerindo reações de hipersensibilidade;
- Este Manual de Informações de Segurança fornece recomendações e instruções completas para acesso aos materiais para coleta de amostra, processamento e transporte de amostra e análise oferecidos gratuitamente pelo Programa Rare (consulte a seção 3.2.).

Entre em contato diretamente com a Central de Relacionamentos do Programa Rare (0800 940 0163) para informações referentes a como acessar os serviços ou outras perguntas relacionadas aos testes para Myozyme®.

CONTATOS

- **Para reportar evento(s) adverso(s) e/ou gravidez ocorrendo em associação com o uso de Myozyme®:**
Entre em contato com o SAC da Sanofi Genzyme através do telefone 0800 703 0014, endereço de e-mail: sac.brasil@sanofi.com;
- **Para informações sobre como acessar os serviços do Programa Rare ou outras questões relacionadas a testes para Myozyme®:**
Entre em contato com a Central de Relacionamentos do Programa Rare através do telefone 0800 940 0163;
- **Para informações médicas referentes à doença de Pompe ou ao Myozyme®.**
Entre em contato com o SAC da Sanofi Genzyme através do telefone 0800 703 0014, endereço de e-mail: sac.brasil@sanofi.com ou Fale Conosco (disponível em: www.sanofi.com.br).

1. DESCRIÇÃO DOS RISCOS ASSOCIADOS AO MYOZYME®

Os riscos de segurança identificados no tratamento com Myozyme® (alfa-*alglicosidase*) incluem o desenvolvimento de Reações Associadas à Infusão (RAIs), hipersensibilidade e choque anafilático com risco à vida e/ou parada cardíaca, reações imunomediadas e insuficiência cardiorrespiratória aguda associada à sobrecarga de fluidos.

1.1 REAÇÕES ASSOCIADAS À INFUSÃO, INCLUINDO HIPERSENSIBILIDADE E REAÇÕES ANAFILÁTICAS

Uma RAI é definida como qualquer Evento Adverso (EA) que ocorra durante a infusão ou durante as horas seguintes à infusão, e que seja avaliado como possivelmente relacionado e causado pela administração do produto (Myozyme®). Os eventos relacionados que ocorrem no período pós-infusão podem ser considerados RAIs a critério do relator. O mecanismo exato das RAIs não é completamente entendido. A tabela 1 mostra uma lista dos possíveis mecanismos:^{1,2}

Tabela 1. Possíveis mecanismos de RAIs, incluindo reações de hipersensibilidade e reações anafiláticas

- Mediado por IgE;
- Mediado por IgG com ativação do complemento;
- Liberação de citocinas com mecanismo incerto;
- Mecanismo imunogênico não específico;
- Estímulo direto de mastócitos pelo medicamento com liberação de histamina.

Em estudos clínicos, a ocorrência de RAIs foi de aproximadamente 50% em pacientes com a forma infantil da doença tratados com Myozyme® (durante um período de 52 semanas) e 28% em pacientes com início tardio (durante um período de 18 meses). A ocorrência de RAIs não é inesperada, considerando a apresentação clínica de respostas imunogênicas às proteínas recombinantes humanas. Embora a maioria das reações fosse avaliada como leve a moderada, algumas foram graves. Alguns pacientes em estudos clínicos e no contexto comercial desenvolveram choque anafilático e/ou parada cardíaca durante a infusão de Myozyme®, que necessitou de medidas de suporte avançado. As reações ocorreram, geralmente, logo após o início da infusão. Os pacientes apresentaram um conjunto de sinais e sintomas, principalmente de natureza respiratória, cardiovascular, edematosa e/ou cutânea (tabela 2).

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

Respiratório	Cardiovascular	Cutâneo	Sistema nervoso	Distúrbios gerais e alterações no local de administração
Broncoespasmo;	Parada cardíaca;	Urticária;	Tontura;	Febre;
Respiração ofegante;	Hipotensão;	Erupção;	Inquietação;	Náusea;
Parada respiratória;	Bradicardia;	Eritema;	Cefaleia;	Sensação de calor;
Desconforto respiratório;	Taquicardia;	Hiperidrose.	Parestesia.	Desconforto torácico;
Apneia;	Cianose;			Dor torácica;
Estridor;	Vasoconstrição;			Edema facial;
Dispneia;	Palidez;			Edema periférico;
Saturação de oxigênio diminuída;	Ruborização;			Angioedema.
Aperto na garganta.	Hipertensão.			

Adicionalmente, reações recorrentes consistindo de doença semelhante à gripe ou uma combinação de eventos, como febre, calafrios, mialgia, artralgia, dor ou fadiga que ocorreram após a infusão, geralmente com duração de alguns dias, foram observadas em alguns pacientes tratados com Myozyme®.

Os pacientes que apresentaram RAIs (e, em particular, reações anafiláticas) devem ser tratados com cautela na readministração de Myozyme®. Para mais informações e orientação sobre o controle da infusão, consulte a seção 2. Para mais informações sobre a preparação, administração e armazenamento de Myozyme®, consulte os apêndices 1, 2 e 3, respectivamente.

A tabela 3 apresenta uma lista de pacientes com risco aumentado de complicação de RAIs.

Tabela 3. Pacientes com risco aumentado de complicações associadas às RAIs

- Pacientes com doença febril aguda subjacente;
- Pacientes com doença de Pompe grave (podem ter função cardíaca e respiratória comprometidas, o que pode os predispor a um maior risco de complicações graves de reações associadas à infusão);
- Pacientes que desenvolvem anticorpos IgE ao Myozyme® (em maior risco para ocorrência de anafilaxia e reações de hipersensibilidade grave);
- Pacientes que recebem Myozyme® em velocidades mais altas de infusão;
- Pacientes com forma infantil da doença de Pompe que desenvolveram altas concentrações de anticorpo IgG;
- Pacientes que apresentaram RAIs anteriormente;
- Pacientes que interromperam temporariamente o tratamento com Myozyme® (por exemplo, durante a gravidez).

1.2 REAÇÕES IMUNOMEDIADAS

Diversas reações cutâneas e imunomediadas sistêmicas graves foram relatadas em alguns pacientes tratados com Myozyme® (< 1/100 a ≥ 1/1000). O possível mecanismo para reações imunomediadas consiste da deposição de complexos imunes circulantes de tamanho intermediário nos tecidos e no endotélio vascular, levando à inflamação e resultando em um conjunto heterogêneo de sinais e sintomas clínicos, como glomerulonefrite, hematúria, proteinúria, erupção papular, erupções semelhantes à púrpura, artrite, serosite e vasculite.^{3,4}

As reações são autolimitantes e geralmente se desenvolvem dentro de sete a dez dias da infusão do antígeno, começando com alguns sintomas constitutivos semelhantes à gripe: febre, mialgia, artralgia e erupção cutânea. A recuperação clínica é geralmente visível após 7 a 28 dias.

Reações cutâneas graves, incluindo lesões cutâneas ulcerativas e necrosantes, possivelmente imunomediadas, foram relatadas com Myozyme®. A biópsia de pele em um paciente demonstrou deposição de anticorpos anti-rhGAA na lesão.

Reações imunomediadas sistêmicas, incluindo possíveis reações mediadas por complexo imune do tipo III, foram observadas com Myozyme®. Essas reações ocorreram de várias semanas a três anos após o início das infusões de Myozyme®.

A síndrome nefrótica foi observada em alguns pacientes com doença de Pompe tratados com Myozyme® e que tinham altas concentrações de anticorpo IgG (≥ 102.400). Nesses pacientes, a biópsia renal mostrou deposição de complexo imune. Os pacientes melhoraram após a interrupção do tratamento.

Recomendação: Recomenda-se realizar urinálise periodicamente nos pacientes com altas concentrações de anticorpo IgG.

Os pacientes devem ser monitorados para o desenvolvimento de reações imunomediadas sistêmicas. Se ocorrerem reações imunomediadas, a descontinuação da administração de Myozyme® deve ser considerada, e o tratamento médico apropriado iniciado. Os riscos e benefícios da readministração de Myozyme® após uma reação imunomediada devem ser considerados. Alguns pacientes foram reexpostos com sucesso e continuaram a receber Myozyme® sob supervisão clínica criteriosa.

1.3. IMUNOGENICIDADE

Como uma proteína terapêutica, Myozyme® tem o potencial de desencadear uma resposta imunológica, envolvendo a formação de anticorpos contra α -glicosidase ácida recombinante humana (anticorpos IgG anti-rhGAA e anticorpos IgE anti-rhGAA).⁵

1.3.1. ANTICORPOS IgG ANTI-rhGAA INCLUINDO ANTICORPOS INIBITÓRIOS

Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes com a forma infantil e a de início tardio da doença de Pompe desenvolveu anticorpos IgG para alfa-glicosidase, geralmente em até três meses do início

do tratamento.^{6,7} Proporções semelhantes de pacientes tratados no contexto comercial desenvolveram anticorpos IgG anti-rhGAA. Foi observada uma tendência de pacientes com forma infantil da doença tratados com uma dose maior (40 mg/kg) de Myozyme® a desenvolverem maiores concentrações de anticorpos IgG e apresentarem mais RAIs.

Recomendação: Os pacientes devem ser regularmente monitorados para a formação de anticorpos IgG.

Foi observado que alguns pacientes que desenvolvem concentrações altas e sustentadas de anticorpo IgG, incluindo pacientes negativos para CRIM (pacientes em que nenhuma proteína GAA endógena foi detectada por análise de *Western blot*), podem apresentar eficácia de tratamento clínico reduzida com Myozyme®. A causa de uma baixa resposta clínica nesses pacientes é considerada multifatorial.

Alguns pacientes tratados com Myozyme® em estudos clínicos e/ou no contexto pós-comercialização apresentaram teste positivo para a presença de atividade e/ou captação da enzima. A relevância clínica da inibição *in vitro* não está clara. Os pacientes positivos para inibição da captação geralmente tinham maiores concentrações de anticorpo IgG do que pacientes que permaneceram negativos para inibição da captação em estudos na forma infantil e na de início tardio da doença. Até agora, nenhuma relação entre o *status* de inibição e os EAs foi estabelecida. Os efeitos do desenvolvimento de anticorpos inibitórios na segurança e eficácia de longo prazo do Myozyme® não estão completamente entendidos.

Consulte a seção 3.1.1 para testes de anticorpo IgG e inibitório.

1.3.2. ANTICORPOS IgE ANTI-rhGAA

Alguns pacientes tratados com Myozyme® que foram avaliados em estudos clínicos e no contexto pós-comercialização apresentaram teste positivo para a presença de anticorpos IgE específicos para alfa-*alglicosidase*, alguns dos quais apresentaram anafilaxia.

O teste foi tipicamente realizado para RAIs moderadas, graves ou recorrentes sugestivas de reações de hipersensibilidade. O teste cutâneo, uma medida mais sensível para detectar anticorpos IgE, também foi realizado para alguns pacientes. Todos os pacientes tiveram uma recuperação completa das reações. Alguns pacientes foram reexpostos com sucesso e continuaram a receber o tratamento com Myozyme® usando uma velocidade de infusão mais lenta em doses iniciais mais baixas (em linha com as diretrizes de dessensibilização) e continuaram a receber o tratamento sob supervisão clínica criteriosa. Os pacientes que desenvolvem anticorpos IgE para alfa-*alglicosidase* parecem estar em maior risco de ocorrência de RAIs e/ou reações anafiláticas.

Recomendação: Os pacientes que desenvolvem anticorpos IgE devem ser monitorados com mais critério durante a administração de Myozyme®, já que eles parecem estar em maior risco de ocorrência de RAIs e/ou reações anafiláticas.

1.4. RISCOS ASSOCIADOS À IMUNOMODULAÇÃO CONCOMITANTE

Os pacientes com doença de Pompe estão em risco de infecções respiratórias devido aos efeitos progressivos da doença nos músculos respiratórios. Agentes imunossupressores foram administrados em contextos experimentais em alguns pacientes, em uma tentativa de reduzir ou evitar o desenvolvimento de anticorpos para alfa- α -glucosidase. Infecções respiratórias fatais e de risco à vida foram observadas em alguns desses pacientes. Portanto, tratar pacientes com doença de Pompe com agentes imunossupressores pode aumentar ainda mais o risco de desenvolver infecções respiratórias graves e a vigilância é recomendada.

1.5. INSUFICIÊNCIA CARDIORRESPIRATÓRIA AGUDA ASSOCIADA À SOBRECARGA DE FLUIDOS

Pacientes infantis com hipertrofia cardíaca subjacente estão em risco. Pacientes com uma doença aguda subjacente no momento da infusão de Myozyme® podem estar em maior risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda. Foram recebidos alguns relatos de sobrecarga de fluidos.

Insuficiência cardiorrespiratória aguda que demandou intubação e suporte inotrópico foi observada até 72 horas após a infusão com Myozyme® em alguns pacientes com a forma infantil da doença, com hipertrofia cardíaca subjacente, possivelmente associada à sobrecarga de fluidos com administração IV de Myozyme®.

Principais pontos

- RAIs podem ocorrer durante a infusão ou durante as horas seguintes à infusão. Reações de hipersensibilidade/reações anafiláticas, algumas das quais são mediadas por IgE, foram relatadas e geralmente ocorreram durante ou logo após o início da infusão de Myozyme®;
- Reações imunomediadas, incluindo reações cutâneas e sistêmicas graves, foram relatadas em alguns casos;
- Como Myozyme® é uma proteína terapêutica, existe a possibilidade de uma resposta imunológica. Os anticorpos IgG para alfa- α -glucosidase geralmente se desenvolvem em até três meses do início do tratamento;
- Os pacientes devem ser monitorados regularmente para formação de anticorpos IgG;
- Alguns pacientes tratados com Myozyme® que foram avaliados apresentaram teste positivo para presença de anticorpos IgE específicos para alfa- α -glucosidase, alguns dos quais apresentaram anafilaxia;
- Os pacientes que desenvolverem anticorpos IgE devem ser monitorados com mais critério durante a administração de Myozyme®, já que eles parecem estar em maior risco de ocorrência de RAIs e/ou reações anafiláticas.

2. CONTROLE CLÍNICO DE RISCOS IDENTIFICADOS^{2,8-14}

2.1. ESTÁGIO PRÉ-INFUSÃO

Os problemas médicos complexos decorrentes da doença de Pompe devem ser levados em consideração antes de iniciar a TRE com Myozyme® (alfa-alglicosidase). Os pacientes com uma doença aguda subjacente no momento da infusão de Myozyme® parecem estar em maior risco para RAIs. O estado clínico do paciente deve ser considerado cuidadosamente antes da administração de Myozyme®. Todos os pacientes devem ser clinicamente avaliados antes de cada infusão com o produto para descartar qualquer doença aguda ou subjacente.

Deve-se também considerar cuidadosamente os possíveis efeitos em curto e longo prazo do uso repetido e de longa duração de corticosteroides, anti-histamínicos e antipiréticos, especialmente em pacientes pediátricos. As recomendações de administração para tais tratamentos devem estar de acordo com as bulas de cada produto.

PRÉ-TRATAMENTO EM PACIENTES COM REAÇÕES ANTERIORES DE HIPERSENSIBILIDADE MEDIADA POR IgE

- **O uso de anti-histamínicos para o pré-tratamento não é recomendado em pacientes com reação anterior de hipersensibilidade mediada por IgE.** Os anti-histamínicos podem mascarar os sintomas iniciais de uma reação de hipersensibilidade (reação cutânea), tornando difícil para a equipe de infusão reconhecer os sinais iniciais de estresse e a necessidade de reduzir a velocidade de infusão e/ou intervir de qualquer outra maneira. Adicionalmente, em casos em que são liberadas quantidades significativas de histaminas, a administração de anti-histamínicos após a liberação ou como uma pré-medicação não será completamente efetiva no controle de reações anafiláticas;¹³
- **A exposição a betabloqueadores pode exacerbar reações anafiláticas e é uma contraindicação relativa** quando um paciente está em risco de anafilaxia. Os betabloqueadores são, também, uma contraindicação relativa para a administração de epinefrina/adrenalina.^{10,11,14}

2.2. ESTÁGIO DE INFUSÃO

Todas as recomendações devem ser usadas somente como diretrizes. As decisões finais referentes ao controle de pacientes individuais ficam a critério do médico responsável pelo tratamento.

2.2.1. VELOCIDADE DE INFUSÃO RECOMENDADA

- Recomenda-se que a velocidade de infusão inicial de Myozyme® não seja mais que 1 mg/kg/h. A velocidade de infusão pode ser aumentada em 2 mg/kg/h a cada 30 minutos, após a tolerância do paciente à velocidade de infusão ser estabelecida, até a velocidade de infusão máxima recomendada de 7 mg/kg/h ser atingida. Sinais vitais devem ser obtidos no final de cada etapa. Os pacientes que apresentarem RAIs devem ser tratados com cautela ao readministrar Myozyme®.
- Se aparecer RAI relacionada à velocidade, é sugerida a seguinte modificação no esquema de aumento da velocidade de infusão:
 - A velocidade de infusão pode ser reduzida e/ou interrompida temporariamente em caso de reações de infusão.

2.2.2. REAÇÕES LEVES OU MODERADAS^{*2,8,9}

- Reduzir a infusão pela metade da velocidade ou interromper temporariamente a infusão até os sintomas **melhorarem ou diminuïrem** em intensidade.
 - Se os **sintomas reduzirem**, retomar a velocidade de infusão na metade da velocidade em que a(s) RAI(s) ocorreu(ram) por 30 minutos, seguido por um aumento na velocidade de infusão em 50% por 15 a 30 minutos.
 - Se os **sintomas não recorrerem**, aumentar a velocidade de infusão para a velocidade em que a(s) RAI(s) ocorreu(ram) e considerar continuar a aumentar a velocidade de uma maneira gradual até a velocidade máxima ser atingida.
- Se os **sintomas persistirem** mesmo interrompendo temporariamente a infusão, é sugerido que o médico responsável pelo tratamento aguarde pelo menos mais 30 minutos para os sintomas das RAIs desaparecerem antes de decidir suspender a infusão pelo resto do dia.

Exemplo: Se o paciente apresentar RAI(s) leve(s) ou moderada(s) em uma velocidade de infusão de 5 mg/kg/h, reduzir a velocidade de infusão para 2,5 mg/kg/h, ou interromper temporariamente a infusão e aguardar os sintomas diminuïrem em intensidade.

Se os sintomas diminuïrem em intensidade, administrar a infusão em uma velocidade de 2,5 mg/kg/h por 30 minutos. Se bem tolerada, aumentar a velocidade de infusão para 3,75 mg/kg/h por, no mínimo, 15 a 30 minutos.

Se bem tolerada, aumentar a velocidade de infusão para 5 mg/kg/h e administrar por 15 a 30 minutos.

Se bem tolerada, aumentar a velocidade de infusão para a velocidade de infusão máxima recomendada de 7 mg/kg/h e administrar nessa velocidade pelo resto da infusão, conforme tolerado.

Os sinais vitais devem ser obtidos no final de cada etapa.

* Essas definições servem apenas como diretrizes com base na terminologia padrão do CDSIC SDTM v3.1.1. A avaliação da intensidade global fica a critério do médico responsável pelo tratamento:

Leve: Um tipo de EA que é geralmente transitório e pode necessitar apenas de tratamento ou intervenção terapêutica mínimos. O evento geralmente não interfere com as atividades habituais da vida diária.

Moderada: Um tipo de EA que é geralmente aliviado com intervenção terapêutica específica adicional. O evento interfere com as atividades habituais da vida diária, causando desconforto, porém, não apresenta risco significativo ou permanente de dano ao paciente.

Recomendações de tratamento para reações leves a moderadas

- Administrar antipiréticos para reações febris;
- Administrar dose de anti-histamínicos [bloqueador de H1] apropriada para idade do paciente;
- Considerar a administração de Corticosteroides Intravenosos (IV);
- Para sintomas significativos, como broncoespasmo, dessaturação de oxigênio, cianose, dispneia ou chiado no peito, considerar a administração de oxigênio de fluxo moderado a alto por máscara ou cateter nasal ou um beta-agonista (p. ex., salbutamol) por meio de um inalador dosimetrado ou nebulizador;
- Se sintomas respiratórios persistirem ou a intensidade justificar, considerar a administração subcutânea de epinefrina na extremidade superior ou na coxa. O uso de epinefrina deve ser cuidadosamente ponderado em pacientes com doença cardiovascular ou cerebrovascular subjacente;
- Administrar líquidos IV, conforme necessário, para manter os sinais vitais normais (p. ex., pressão arterial).

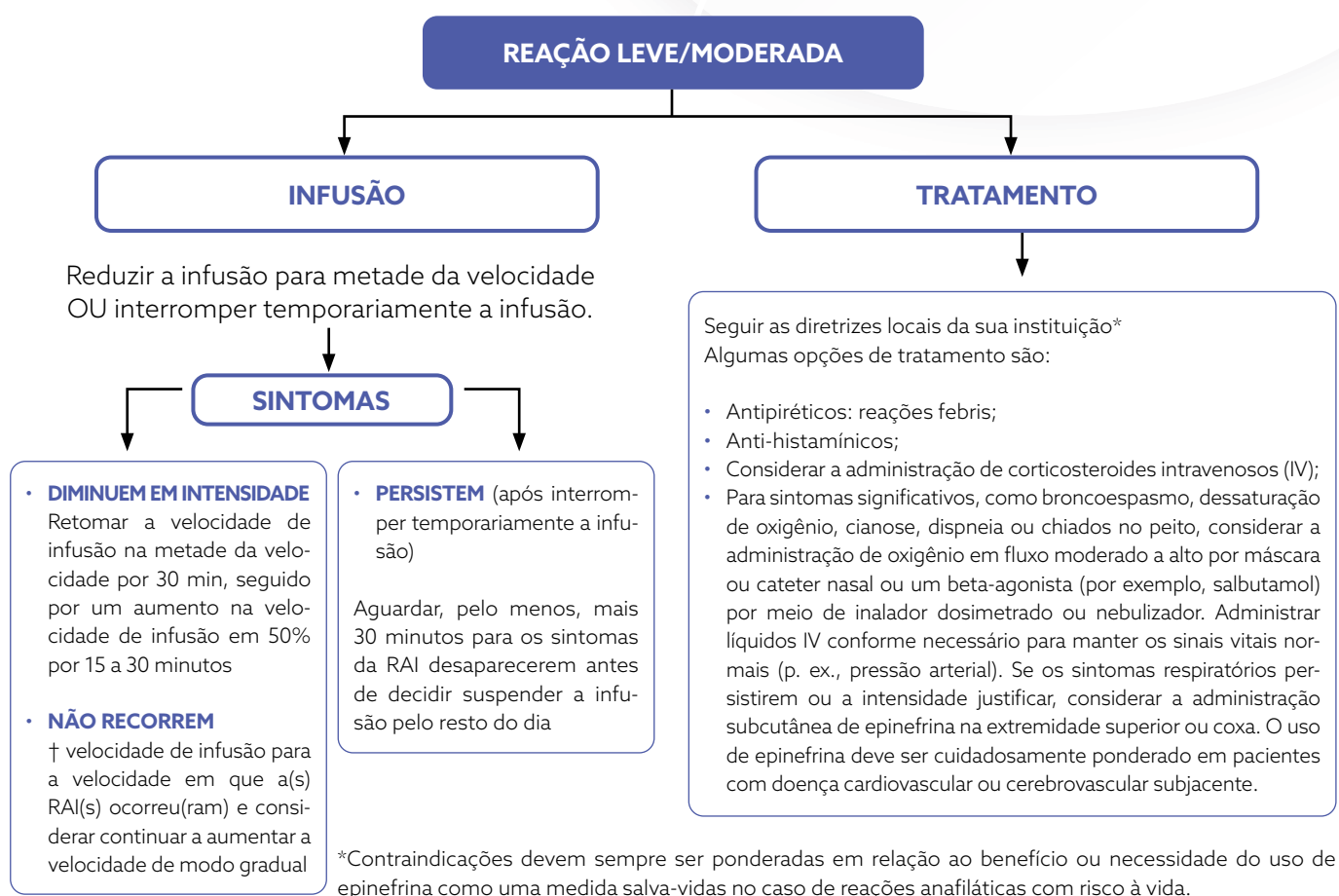


Figura 1. Controle clínico de reações leves a moderadas.

2.2.3. REAÇÕES GRAVES**: REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE/REAÇÕES ANAFILÁTICAS, INCLUINDO CHOQUE ANAFILÁTICO E REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE MEDIADA POR IgE^{9,10,14}

Advertência: Reações de hipersensibilidade graves, incluindo reações anafiláticas com risco à vida, foram observadas em pacientes durante a infusão de Myozyme®, algumas das quais foram mediadas por IgE. Alguns pacientes desenvolveram choque anafilático e/ou parada cardíaca durante a infusão de Myozyme®, que necessitaram de medidas de suporte à vida. As medidas de suporte médico, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, devem estar prontamente disponíveis quando Myozyme® for administrado.

- As reações anafiláticas são geralmente de risco à vida com início agudo dentro de minutos a várias horas após o início da infusão. Mesmo quando houver inicialmente sintomas leves, o potencial para progressão para um estado grave e até mesmo irreversível deve ser reconhecido. Devido ao potencial de reações de hipersensibilidade ou reações anafiláticas graves, um suporte médico apropriado, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, deve estar prontamente disponível quando Myozyme® for administrado;
- A detecção inicial de sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade ou reações anafiláticas pode auxiliar no controle efetivo de pacientes e evitar possíveis resultados significativos ou irreversíveis;
- É importante reconhecer o fenômeno alérgico no início, para que a infusão possa ser interrompida, a velocidade possa ser reduzida e/ou outra intervenção corretiva possa ser realizada;
- Os riscos e benefícios da readministração de Myozyme® após uma reação anafilática ou de hipersensibilidade grave devem ser considerados. Alguns pacientes foram reexpostos e continuaram a receber Myozyme® sob supervisão clínica criteriosa. Deve ser praticado extremo cuidado, com medidas de ressuscitação apropriadas disponíveis, caso a decisão tomada seja a de readministrar o produto.

**** Essa definição serve apenas como uma diretriz baseada na terminologia padrão de CDSIC SDTM v3.1.1. A avaliação global da intensidade fica a critério do médico responsável de tratamento.**

Grave: Um tipo de EA que afeta as atividades habituais da vida diária ou afeta significativamente o estado clínico ou pode necessitar de intervenção terapêutica intensiva.

Recomendação de tratamento para reações graves

- A descontinuação imediata da administração de Myozyme® deve ser considerada e o tratamento médico apropriado deve ser iniciado, conforme descrito a seguir:
 - A administração de epinefrina Intramuscular (IM) na extremidade superior ou na coxa é geralmente indicada para reações anafiláticas com risco à vida, embora, no geral, consideração cuidadosa deva ser dada às contraindicações para o uso da epinefrina. Contraindicações devem sempre ser ponderadas contra o benefício ou necessidade de usar epinefrina como uma medida salva-vidas no caso de reações anafiláticas com risco à vida. Para informações detalhadas, consulte a bula da epinefrina;
 - Para sintomas significativos, como broncoespasmo, dessaturação de oxigênio, cianose, dispneia ou chiados no peito, considerar a administração de oxigênio de fluxo moderado a alto por máscara ou cateter nasal ou um beta-agonista (por exemplo, salbutamol) por meio de inalador dosimetrado ou nebulizador;
 - Administrar líquidos por via IV conforme necessário para manter os sinais vitais normais (por exemplo, pressão arterial). Considerar a administração de corticosteroides IV. Agentes alfa-adrenérgicos e pressores com ação beta-adrenérgica inexistente ou mínima devem ser considerados para maximizar o efeito inotrópico e minimizar o efeito cronotrópico em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica;
 - Instituir medidas avançadas de ressuscitação cardiopulmonar, se apropriado.
- Se considerado apropriado, infusões subsequentes devem ser iniciadas com um procedimento de dessensibilização, tipicamente sem pré-tratamento, em pacientes com reação de hipersensibilidade anterior mediada por IgE;
- Instruções detalhadas para procedimentos de dessensibilização serão disponibilizadas aos médicos responsáveis pelo tratamento mediante solicitação. Entre em contato com a Central de Relacionamentos do Programa Rare (0800 940 0163) para mais informações sobre diretrizes de dessensibilização;
- Recomendações para o controle de pacientes IgE positivos fornecidas neste documento devem ser usadas apenas como diretrizes. As decisões finais referentes ao controle de pacientes individuais ficam a critério do médico responsável pelo tratamento.

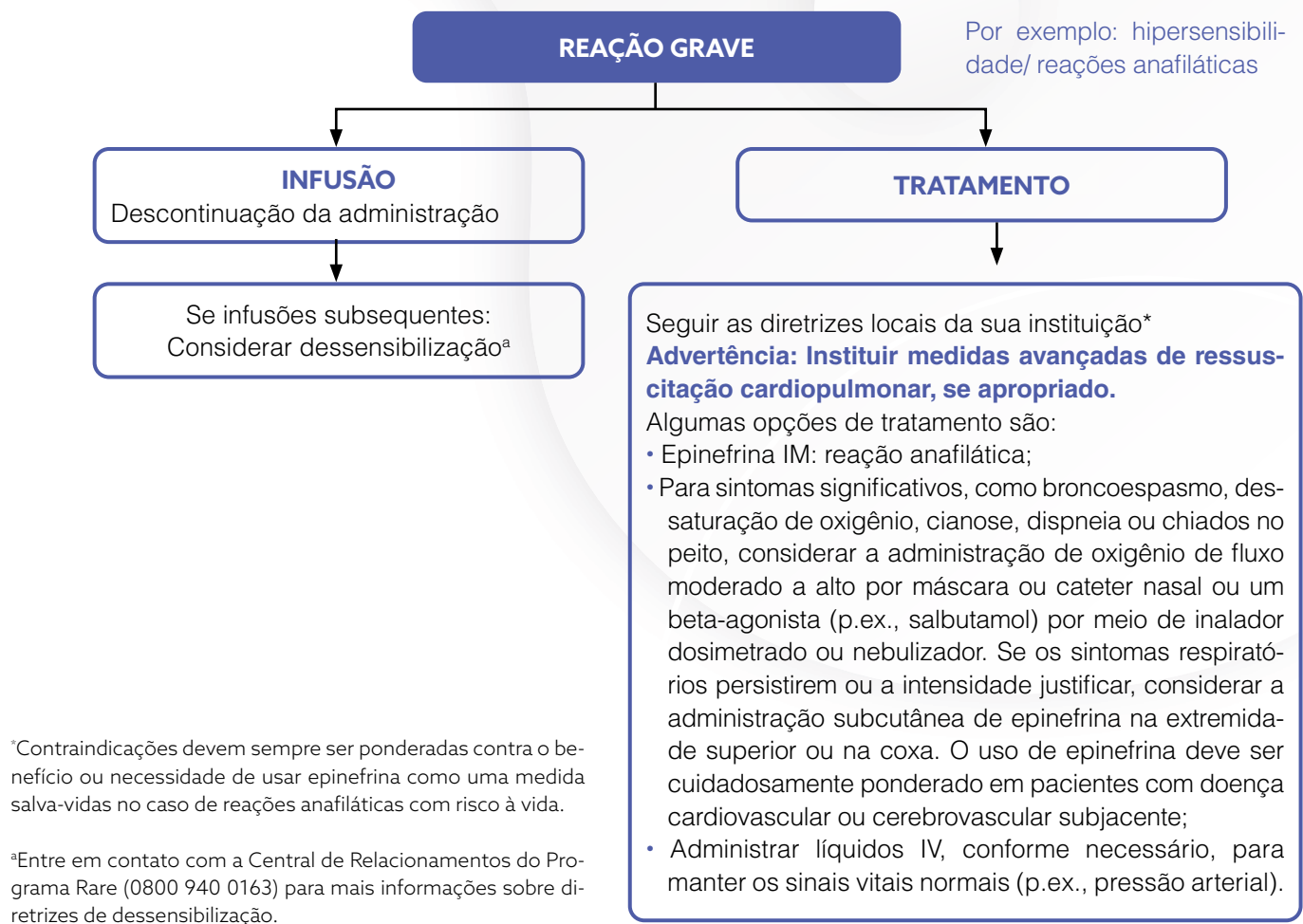


Figura 2. Controle clínico de reações graves

2.3. OBSERVAÇÃO PÓS-INFUSÃO

Recomenda-se que os pacientes sejam observados para fins de segurança durante e após a conclusão de cada infusão IV de Myozyme® por equipe médica apropriada, familiarizada com a doença de Pompe e com as possíveis reações a Myozyme®. Em estudos clínicos, os pacientes foram monitorados por duas horas ao final da infusão de Myozyme®. A duração apropriada do monitoramento pós-infusão deve ser determinada pelo médico responsável pelo tratamento com base no estado clínico individual do paciente e no histórico de infusão.

3. TESTES

3.1. DESCRIÇÃO (TABELA 4)

3.1.1. PROGRAMA DE IMUNOVIGILÂNCIA: TESTES DE ANTICORPO IgG, INCLUINDO ANTICORPOS INIBITÓRIOS

Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes desenvolveu anticorpos IgG para alfa-*alglicosidase*, tipicamente dentro de três meses de tratamento.^{6,7,15} Portanto, espera-se que a soroconversão ocorra na maioria dos pacientes tratados com Myozyme® (*alfa-*alglicosidase**). O desenvolvimento de anticorpos contra a proteína recombinante é bem reconhecido e foi demonstrado com outras TRES.⁵ Foi observada uma tendência de pacientes com a forma infantil da doença tratados, com uma maior dose, de desenvolverem maiores concentrações de anticorpos IgG. Não parece haver uma correlação entre o início de RAIs e o momento de formação de anticorpos IgG. O efeito do desenvolvimento de anticorpos na eficácia e segurança de longo prazo da *alfa-*alglicosidase** não é completamente entendido.

Em estudos clínicos, amostras com resultado positivo para anticorpos IgG anti-rhGAA também foram testadas para inibição *in vitro* por atividade enzimática e ensaio de captação celular. Testes no contexto comercial também ocorreram em pacientes que demonstraram declínio clínico e/ou passaram a ser ventilados de modo invasivo. A relevância clínica do desenvolvimento de anticorpos inibitórios em pacientes tratados com Myozyme® é desconhecida. Bebês CRIM negativos (pacientes em que a proteína endógena GAA não foi detectada por análise de *Western blot*) apresentaram efeito clínico reduzido na presença de concentrações altas e sustentadas de anticorpo IgG com atividade inibitória.¹⁶⁻¹⁸

Para medir a inibição da atividade enzimática de rhGAA por anticorpo presente no soro do paciente, as amostras dos pacientes que tiveram inibição percentual maior que 20% em qualquer diluição de soro foram consideradas positivas pelo ensaio de anticorpo inibitório (atividade enzimática). Foi desenvolvido um ensaio baseado em citometria de fluxo para avaliar se os anticorpos do paciente interferem com a captação de rhGAA por células de fibroblasto humano em cultura. Amostras que tiveram inibição na captação enzimática maior que 20% em duas ou mais diluições de soro foram consideradas positivas naquele momento pelo ensaio de citometria de fluxo baseado em célula. Os pacientes são considerados positivos para inibição da captação quando demonstram atividade positiva de diluição > 1/20 em um ou mais momentos.

Como parte da farmacovigilância pós-comercialização, a Sanofi Genzyme iniciou um programa de imunovigilância para o Myozyme®, a fim de determinar a extensão da formação de anticorpos ao Myozyme® de forma a entender o seu impacto clínico, se houver. Não existem, atualmente, testes comercializados para anticorpos anti-*alfa-*alglicosidase**; no entanto, a Sanofi Genzyme apoia essa análise. Entre em contato diretamente com a Central de Relacionamentos do Programa Rare (0800 940 0163) para informações referentes a como acessar os serviços ou outras perguntas relacionadas aos testes para Myozyme®.

Recomendações:

- Concentrações de anticorpo IgG devem ser regularmente monitoradas;
- Pacientes tratados são testados para inibição da captação ou da atividade enzimática se apresentarem um decréscimo no benefício clínico apesar do tratamento contínuo com Myozyme®;
- A coleta de amostra sérica basal antes da primeira infusão do paciente é fortemente encorajada.

3.1.2. TESTES DE IMUNOLOGIA PARA REAÇÕES DE INFUSÃO: IgE, ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO E TESTE DE TRIPTASE SÉRICA

O teste foi tipicamente realizado para RAIs moderadas ou graves ou recorrentes que sugerissem reações de hipersensibilidade. Alguns dos pacientes que foram avaliados apresentaram teste positivo para anticorpos IgE específicos para alfa- α -glucosidase, alguns dos quais haviam apresentado reações anafiláticas.

Alguns pacientes foram reexpostos com sucesso usando velocidades mais baixas e/ou doses iniciais mais baixas e continuaram a receber o tratamento com Myozyme® sob supervisão clínica criteriosa.

Recomendação: Para melhor caracterizar o possível mecanismo de RAIs, as amostras para ativação do complemento e teste de triptase sérica devem ser coletadas 1-3 horas após o início da reação de infusão. As amostras para teste de IgE devem ser coletadas no mínimo 72 horas após o término da infusão.

Entre em contato diretamente com a Central de Relacionamentos do Programa Rare (0800 940 0163) para informações referentes a como acessar os serviços ou outras perguntas relacionadas aos testes para Myozyme®.

3.1.3. TESTE CUTÂNEO^{11,12}

O teste cutâneo pode ser realizado a critério do médico responsável pelo tratamento em pacientes que apresentam uma RAI que atende os seguintes critérios (tabela 4):

- A reação associada à infusão sugere uma reação mediada por IgE, com sintomas persistentes, como broncoespasmo, hipotensão e/ou urticária que demandaram intervenção OU qualquer outro sinal ou sintoma que o médico responsável pelo tratamento considere (como) relevante;
- O teste cutâneo pode ser outro indicador de reações mediadas por IgE e pode ser sugerido para a confirmação dos resultados de IgE.

Se for tomada a decisão de realizar um teste cutâneo, recomenda-se adiar as infusões de Myozyme® até que o teste cutâneo seja realizado e os resultados sejam analisados pelo médico responsável pelo tratamento.

Nota: Determinadas medicações (p. ex., anti-histamínicos, medicamentos adrenérgicos) podem interferir com os resultados do teste. Antes do teste cutâneo, as medicações do paciente devem ser analisadas para avaliar se elas podem ou não interferir com os resultados do teste.

Recomenda-se que o teste cutâneo seja realizado por um alergista treinado ou um médico treinado em teste cutâneo para alergia e que o teste seja realizado no mínimo 48 horas após a infusão de Myozyme® e de preferência > 3 semanas após um episódio anafilático devido à dessensibilização transitória.

O procedimento envolve apenas o teste de agulhada/punção; se esse teste for negativo, o teste intradérmico pode ser indicado. O teste inclui Myozyme® e controles positivo e negativo.

3.1.4. TESTE DE COMPLEXO IMUNE CIRCULANTE

Se um paciente exibir sinais ou sintomas que sugiram reações sistêmicas imunomediadas e envolvendo a pele e outros órgãos enquanto recebe alfa-alglicosidase, amostras séricas podem ser obtidas para a avaliação de complexos imunes circulantes. Os pacientes devem ser monitorados clinicamente para sinais e sintomas relacionados ao depósito de complexo imune e amostras séricas adicionais obtidas para avaliação, conforme apropriado. Consideração para avaliação adicional de possível doença do complexo imune, incluindo biópsia de órgão suspeito envolvido (p. ex., pele para avaliar vasculite e biópsia renal para avaliar o depósito de complexo imune na membrana basal glomerular) fica a critério do médico responsável pelo tratamento.

Tabela 4. Características do teste imunológico clínico e cutâneo

Teste ^a	Indicação para teste	Tipo de amostra	Frequência	Tempo de coleta ^b
Teste cutâneo	RAIs sugerindo reação mediada por IgE com sintomas persistentes ou para confirmação de resultados de IgE	Teste de agulhada/punção	<i>Ad hoc</i> (após RAIs)	Min. de 48h após a infusão e de preferência > 3 semanas após o episódio anafilático
IgG ^c	Monitoramento de rotina	Soro congelado Sangue total (recebido em até 24 horas da coleta)	Monitoramento de rotina	Amostra deve ser pré-infusão ou ≥ 3 dias após a infusão
Anticorpo IgG/inibitório	Resposta reduzida ao tratamento ou falta de efeito	Soro congelado Sangue total (recebido em até 24 horas da coleta)	<i>Ad hoc</i> (conforme necessário)	Amostra deve ser pré-infusão ou ≥ 3 dias após a infusão
Anticorpo IgG/IgE	RAIs moderadas/graves ou recorrentes, sugerindo reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas	Soro congelado Sangue total (recebido em até 24 horas da coleta)	<i>Ad hoc</i> (conforme necessário)	Pré-infusão ou no mínimo ≥ 3 dias após a infusão

Triptase sérica	RAIs moderadas/graves ou recorrentes, sugerindo reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas	Soro congelado	Ad hoc (conforme necessário)	1-3 horas após a reação à infusão
Ativação do Complemento	RAIs moderados/graves ou recorrentes, sugerindo reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas	Plasma congelado com EDTA	Ad hoc (conforme necessário)	1-3 horas após a reação à infusão

a. O Programa Rare oferece um serviço gratuito para coleta, embalagem e envio das amostras de sangue ao laboratório central da Labcorp. Esse serviço se aplica a todos os testes realizados como parte de uma investigação de RAI (incluindo anticorpo IgG, anticorpo IgE, anticorpo inibitório, ativação de complemento e triptase sérica) e para todas as amostras clínicas para monitoramento IgG de rotina. São necessários acesso ao Programa Rare e inscrição na Labcorp, conforme orientação fornecida pela Central de Relacionamentos (0800 940 0163). O teste cutâneo é realizado localmente.

b. Documentar a hora e a data em que a amostra foi coletada.

c. Se os resultados mostrarem altas concentrações de anticorpo IgG, recomenda-se urinálise periódica.

3.2. PROCEDIMENTO DE TESTE

Este procedimento aplica-se a todos os testes realizados como parte de uma investigação de RAI (incluindo anticorpo IgG, anticorpo IgE, anticorpo inibitório, ativação de complemento e triptase sérica) e a todas as amostras clínicas para a análise e relato pós-comercialização de rotina (figura 3).

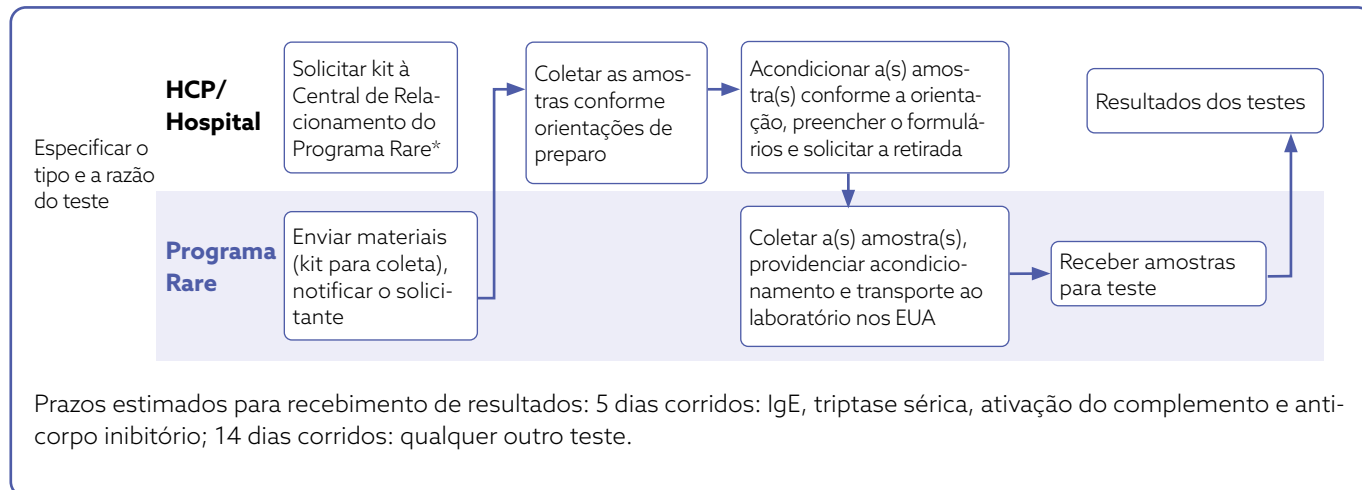


Figura 3. Procedimento de teste e relato de eventos adversos relacionados a amostras e amostras para avaliação pós-comercialização de anticorpo de rotina

*Entre em contato com a Central de Relacionamentos do Programa Rare (0800 940 0163) para solicitação de kit, coleta, processamento, embalagem e transporte das amostras de sangue.

4. RELATO DE SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS

É importante sempre relatar suspeitas de reações adversas; isso permite o monitoramento contínuo da relação risco-benefício deste produto. Solicita-se que os profissionais de saúde relatem todas as suspeitas de reações adversas através do sistema VigiMed (disponível no Portal da ANVISA) ou ao SAC da Sanofi Genzyme. Para detalhes completos de contato sobre como relatar reações adversas, consulte **CONTATOS**.

5. GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O uso de Myozyme® (alfa-*alglicosidase*) em mulheres grávidas não foi investigado. Os únicos dados que avaliaram os riscos reprodutivos com Myozyme® são de estudos não clínicos. O Myozyme® não deve ser usado durante a gravidez, a menos que claramente necessário (conforme item “Advertências e precauções” da bula de Myozyme®).¹⁹

Não se sabe se a alfa-*alglicosidase* é excretada no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos o são, deve-se tomar cuidado quando alfa-*alglicosidase* for administrada a uma mulher que esteja amamentando. Como não existem dados disponíveis sobre efeitos em neonatos expostos à alfa-*alglicosidase* pelo leite materno, recomenda-se interromper a amamentação quando o Myozyme® for utilizado.

O relato de informações sobre a exposição ao medicamento na gravidez à Sanofi Genzyme é necessário para identificar agentes prejudiciais ao desenvolvimento do feto. Por outro lado, os dados sobre exposição durante a gravidez também podem estabelecer se a toxicidade fetal de um produto é limitada. A fim de coletar, revisar e comunicar informações sobre a segurança na gravidez e dispor de informações mais exatas, a Sanofi Genzyme acompanhará todos os casos relatados de gravidez. A Sanofi Genzyme estimula fortemente que os médicos e outros profissionais de saúde relatem todos os casos de gravidez e resultados da gravidez em pacientes expostas a Myozyme®, independentemente do fato de tal exposição estar associada a um EA ou não. Para detalhes de contato completos sobre como relatar casos de gravidez, consulte **CONTATOS**.

6. REGISTRO POMPE

Profissionais médicos ou profissionais de saúde são estimulados a registrar os pacientes que são diagnosticados com a doença de Pompe em: <https://www.registrynxt.com>. Os dados dos pacientes serão coletados neste registro de maneira anônima. Os objetivos do “Registro Pompe” são aumentar o entendimento da doença de Pompe e monitorar os pacientes e sua resposta à terapia de reposição enzimática ao longo do tempo, com o objetivo final de melhorar os resultados clínicos para esses pacientes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions: Diagnosis and Management. *Am J Ther.* 1996;3(7):515-20.
2. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007;12(5):601-9.
3. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy.* 2005;32(6):355-62.
4. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6(1):20-4.
5. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology.* 2005;209(2):155-60.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11(3):210-9.
7. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009;66(3):329-35.
8. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S100-6.
9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391-7.
10. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):477-80.e1-42. Epub 2010 Aug 7.
11. Lockey R. Position statement. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing. 2002.
12. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;75(6 Pt 2):543-625.
13. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ.* 1998;316(7143):1511-4.
14. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83(6):665-700.
15. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007 Jan 9;68(2):99-109. Epub 2006 Dec 6.
16. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;149(1):89-97.
17. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):26-33.
18. Sanofi Genzyme [Internet]. Brasil: Sanofi Medley Farmaceutica Ltda.; 2008 [atualizado em 2020 Ago 14; acesso em 2021 julho 23]. Disponível em: <https://www.sanofi.com.br/pt/solucoes-em-saude/sanofi-genzyme>
19. Bula do medicamento Myozyme® (alfa-alglicosidase) disponível no Bulário Eletrônico da ANVISA (consultas. anvisa.gov.br)

8. ANEXOS

ANEXO 1. PREPARAÇÃO DE MYOZYME®

Usar a técnica de assepsia durante a preparação.

Os itens a seguir são necessários para a preparação e administração de Myozyme® (alfa-alglicosidase):

- Quantidade necessária de frascos-ampola de Myozyme® com base na dose do paciente;
- Equipo de administração IV com filtro em linha de baixa ligação à proteína de 0,2 µm;
- Água estéril para injeção, para reconstituição;
- Cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%), para diluição;
- Seringas para reconstituição e diluição;
- Agulhas com diâmetro não maior que 20 G para reconstituição e diluição;
- Suprimentos adicionais necessários de acordo com o protocolo da instituição.



Obs: Agulhas com filtro não devem ser usadas durante a preparação de Myozyme®.

1. Determinar o número de frascos-ampola a serem reconstituídos com base no peso do paciente e na dose recomendada de 20 mg/kg. Arredondar para cima para o frasco-ampola inteiro mais próximo. Retirar o número necessário de frascos-ampola do refrigerador e permitir que eles atinjam a temperatura ambiente antes da reconstituição. Os frascos-ampola devem atingir a temperatura ambiente em aproximadamente 30 minutos.



Cálculo da dose:

Peso do paciente (kg) x Dose (mg/kg) = Dose do paciente (em mg)

Dose do paciente (em mg) ÷ 50 mg/frasco-ampola = número de frascos-ampola a reconstituir.

Se o número de frascos-ampola incluir uma fração, arredondar para o número inteiro seguinte.

Exemplos:

A. Forma infantil da doença: Peso do paciente (16 kg) x Dose (20 mg/kg) = Dose do paciente (320 mg)

320 mg ÷ 50 mg/frasco-ampola = 6,4 frascos-ampola; portanto, 7 frascos-ampola devem ser reconstituídos;

B. Forma do adulto: Peso do paciente (68 kg) x Dose (20 mg/kg) = Dose do paciente (1.360 mg)

1.360 mg ÷ 50 mg/frasco-ampola = 27,2 frascos-ampola; portanto, 28 frascos-ampola devem ser reconstituídos.

2. Reconstituir cada frasco-ampola de 50 mg de Myozyme® com 10,3 mL de água para injeção usando uma seringa com uma agulha de diâmetro não maior que 20 G. Cada frasco-ampola renderá 5 mg/mL. A dose total extraível por frasco-ampola é de 50 mg em 10 mL. Evite o impacto forçado da água para injeção no pó e evite a formação de espuma. Isso é feito pela adição lenta, gota a gota, da água para injeção pela lateral interna do frasco-ampola e não diretamente no pó liofilizado. Inclinar e girar cada frasco-ampola delicadamente. Não inverter, misturar ou agitar o frasco.
3. Realizar uma inspeção visual imediata dos frascos-ampola reconstituídos para existência de material particulado e descoloração. Se, na ocasião da inspeção imediata, forem observadas partículas opacas ou se a solução apresentar descoloração, não usar o frasco e entrar em contato com o SAC Sanofi Genzyme no 0800 703 0014.

A solução reconstituída pode conter, ocasionalmente, algumas partículas de alfa-alglicosidase (tipicamente menos que dez em um frasco-ampola) sob a forma de fios brancos delgados ou fibras translúcidas após a inspeção inicial. Isso pode também ocorrer após a diluição para infusão. Demonstrou-se que essas partículas contêm alfa-alglicosidase e podem aparecer após a etapa de reconstituição inicial e aumentar ao longo do tempo. Estudos mostraram que essas partículas são removidas por meio da filtração em linha usando um filtro de baixa ligação à proteína de 0,2 µm sem ter um efeito detectável na pureza ou na concentração.

4. O Myozyme® deve ser diluído em cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção, imediatamente após a reconstituição, para uma concentração final de Myozyme® de 0,5 mg/mL a 4 mg/mL. Ver tabela 1 para o volume de infusão total recomendado com base no peso do paciente. Descartar todo frasco-ampola com solução reconstituída não usada.

Dose do paciente (em mg) ÷ 5 mg/mL = número de mL de Myozyme® reconstituído necessário para a dose do paciente.

Exemplos: Dose do paciente = 320 mg; 320 mg ÷ 5 mg/mL = 64 mL de Myozyme®

Tabela 1. Cálculo do volume total de infusão

Faixa de peso do paciente (kg)	Volume de infusão total	Velocidades de infusão			
		Etapa 1 1 mg/kg/h (mL/h)	Etapa 2 3 mg/kg/h (mL/h)	Etapa 3 5 mg/kg/h (mL/h)	Etapa 4 7 mg/kg/h (mL/h) (até volume total ser infundido)
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

- Retirar lentamente a solução reconstituída de cada frasco-ampola usando uma seringa com uma agulha de diâmetro não maior que 20 G. Evitar a formação de espuma na seringa.
- Remover o ar da bolsa de infusão para minimizar a formação de partículas devido à sensibilidade de Myozyme® às interfaces ar-líquido.
- Remover, também, um volume equivalente de solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção, que será substituído pelo Myozyme® reconstituído.
- Adicionar a solução de Myozyme® reconstituída lenta e diretamente 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.
- Inverter cuidadosamente e massagear a bolsa de infusão para mistura. Não agitar.
- Os frascos-ampola são somente para uso único. Descartar todo produto não utilizado.

ANEXO 2. ADMINISTRAÇÃO DE MYOZYME®

Nota: O Myozyme® (alfa-alglicosidase) não deve ser infundido na mesma linha IV de outros produtos. A solução diluída deve ser filtrada através de um filtro em linha de baixa ligação à proteína de 0,2 µm durante a administração para remover qualquer partícula visível. As partículas visíveis (enzima agregada e degradantes) são removidas pelo filtro em linha sem nenhum efeito detectável na pureza ou concentração de Myozyme®.

Os pacientes com uma doença aguda subjacente no momento da infusão de Myozyme® parecem estar em maior risco de reações de infusão. Deve ser dada consideração cuidadosa ao estado clínico do paciente antes da administração de Myozyme®.

1. Explicar o procedimento de administração ao paciente.
2. Obter os sinais vitais, incluindo pressão arterial, pulso, frequência respiratória e temperatura antes da infusão.
3. Obter acesso IV. As veias antecubital, do pulso ou da mão podem ser usadas para o acesso. O acesso central também é uma opção.
4. Coletar amostra para qualquer exame de sangue, se aplicável, e lavar a linha com cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção.
5. Recomenda-se que uma linha de infusão primária de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção seja iniciada em uma velocidade especificada pelo médico, a fim de manter a patência do acesso IV.

Se possível, usar uma bomba de infusão IV programável para controlar esta velocidade de infusão.

6. Montar e preparar o equipo de administração com a solução de infusão de Myozyme®. Tome cuidado para evitar o aparecimento de bolhas de ar no tubo. Para garantir o controle preciso da velocidade de infusão, recomenda-se que essa infusão seja realizada com o uso de uma bomba de infusão IV programável.
7. Conectar o equipo para administração da solução de Myozyme® ao equipo do filtro de baixa ligação à proteína em linha de 0,2 µm e preparar a linha.
8. Conectar a linha de solução de Myozyme® à porta de adição mais baixa do equipo de administração primária do paciente.
9. As infusões devem ser administradas de modo gradual, usando uma bomba de infusão.
10. Quando for concluída a infusão, lavar o tubo com cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção (na última velocidade de infusão) para garantir que toda a dose de Myozyme® seja administrada ao paciente.
11. Remover o equipo de administração e, juntamente com qualquer produto não usado ou material de descarte, descartar de acordo com as exigências locais.

ANEXO 3. ARMAZENAMENTO DE MYOZYME®

Os frascos de Myozyme® (alfa-alglicosidase) não reconstituídos devem ser armazenados sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não usar Myozyme® após a data de validade indicada no frasco-ampola.

Após a diluição, recomenda-se o uso imediato. No entanto, a estabilidade química e física em uso foi demonstrada por 24 horas entre 2°C e 8°C quando armazenado protegido da luz. Não é recomendado o armazenamento da solução reconstituída e diluída em temperatura ambiente. NÃO CONGELAR OU AGITAR.

Vide bula (disponível no sistema de Consultas da ANVISA – consultas.anvisa.gov.br) para informações completas de prescrição.

MANUAL DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA é uma publicação da Phoenix Comunicação Integrada patrocinada por Sanofi.
Jornalista Responsável: José Antonio Mariano (MTb: 22.273-SP). phx ts-ad 18/10/21