

# MANUAL DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA

Myozyme® (alfa-alglicosidase)

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

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VigiMed (disponível no Portal da ANVISA), ou pelo SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor) da Sanofi através do telefone 0800 703 0014 ou endereço de *e-mail* [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com).

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

**sanofi**

# SUMÁRIO

• ABREVIATÖES.....	3
• RESUMO.....	4
• OBJETIVO DO MANUAL DE INFORMAÖÖES DE SEGURANÖA.....	4
• MYOZYME® E DOENÖA DE POMPE.....	4
• DESCRIÖÖO DOS RISCOS IDENTIFICADOS.....	5
• TESTES IMUNOLÖGICOS E RECOMENDAÖÖES.....	5
• CONTATOS .....	6
• 1. DESCRIÖÖO DOS RISCOS ASSOCIADOS AO MYOZYME®.....	7
• 1.1 REAÖÖES ASSOCIADAS À INFUSÖO, INCLUINDO HIPERSENSIBILIDADE E REAÖÖES ANAFILÁTICAS, COM OU SEM DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPOS IgG E IgE.....	7
• RAIS E IMUNOGENICIDADE .....	9
• 1.2 REAÖÖES IMUNOMEDIADAS.....	10
• 1.3 IMUNOGENICIDADE LEVANDO À PERDA DE RESPOSTA (TÍTULOS ELEVADOS SUSTENTADOS DE ANTICORPOS IgG E/OU ANTICORPOS NEUTRALIZANTES).....	11
• 1.3.1 ANTICORPOS IgG ANTI-rhGAA, INCLUINDO ANTICORPOS NEUTRALIZANTES .....	11
• 1.3.2 IMUNOMODULAÖÖO EM PACIENTES COM IOPD: BENEFÍCIOS E RISCOS .....	12
• 2. CONTROLE CLÍNICO DE RISCOS IDENTIFICADOS.....	13
• 2.1 ESTÁGIO PRÉ-INFUSÖO.....	13
• PRÉ-TRATAMENTO EM PACIENTES COM REAÖÖES ANTERIORES DE HIPERSENSIBILIDADE MEDIADA POR IgE.....	13
• 2.2 ESTÁGIO DE INFUSÖO DO MYOZYME® .....	13
• 2.2.1 VELOCIDADE DE INFUSÖO RECOMENDADA.....	14
• 2.2.2 REAÖÖES LEVES OU MODERADAS.....	14
• 2.2.3 REAÖÖES GRAVES: REAÖÖES DE HIPERSENSIBILIDADE/REAÖÖES ANAFILÁTICAS, INCLUINDO CHOQUE ANAFILÁTICO E REAÖÖO DE HIPERSENSIBILIDADE MEDIADA POR IgE .....	16
• 2.3 OBSERVAÖÖO PÓS-INFUSÖO .....	18
• 3. TESTES IMUNOLÖGICOS.....	19
• 3.1 DESCRIÖÖO.....	19
• 3.1.1 PROGRAMA DE IMUNOVIGILÂNCIA: TESTES DE ANTICORPO IgG, INCLUINDO ANTICORPOS NEUTRALIZANTES .....	19
• 3.1.2 TESTES DE IMUNOLOGIA PARA REAÖÖES MODERADAS/GRAVES RELACIONADAS À INFUSÖO: IgG, IgE, ATIVAÖÖO DO COMPLEMENTO E TESTE DE TRIPTASE SÉRICA .....	20
• 3.1.3 TESTE CUTÂNEO.....	20
• 3.1.4 TESTE DE COMPLEXO IMUNE CIRCULANTE .....	21
• 3.2 PROCEDIMENTO DE TESTE.....	22
• 4. RELATO DE EVENTOS ADVERSOS .....	23
• 5. GRAVIDEZ E LACTAÖÖO .....	24
• 6. REGISTRO POMPE (Pompe Registry) .....	25
• 7. REFERÊNCIAS .....	26
• 8. ANEXOS .....	27
• ANEXO 1. PREPARAÖÖO DE MYOZYME®.....	27
• ANEXO 2. ADMINISTRAÖÖO DE MYOZYME® .....	30
• ANEXO 3. ARMAZENAMENTO DE MYOZYME® .....	31

# ABREVIATÓES

• <b>ADA</b>	Anticorpo antidroga
• <b>CRIM</b>	Material imunológico reativo cruzado
• <b>EA</b>	Evento adverso
• <b>EDTA</b>	Ácido etilenodiamino tetra-acético
• <b>EUA</b>	Estados Unidos da América
• <b>G</b>	Gauge
• <b>GAA</b>	$\alpha$ -glicosidase ácida
• <b>HCP</b>	Profissional de saúde
• <b>HSAT</b>	Títulos de anticorpos elevados sustentados
• <b>IgE</b>	Imunoglobulina E
• <b>IgG</b>	Imunoglobulina G
• <b>IM</b>	Intramuscular
• <b>IOPD</b>	Doença de Pompe de início infantil
• <b>ITI</b>	Indução de tolerância imune
• <b>IV</b>	Intravenoso
• <b>LOPD</b>	Doença de Pompe de início tardio
• <b>RAI</b>	Reação associada à infusão
• <b>rhGAA</b>	$\alpha$ -glicosidase ácida recombinante humana
• <b>SOC</b>	Classe de Sistemas e Órgãos
• <b>TRE</b>	Terapia de reposição enzimática

# RESUMO

## OBJETIVO DO MANUAL DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA

O Manual de Informações de Segurança do Myozyme® (alfa- $\alpha$ -glicosidase) é um material educativo suplementar fornecido aos médicos envolvidos no cuidado de pacientes com doença de Pompe tratados com Myozyme®. Os médicos responsáveis pelo tratamento podem fornecer este material a outros profissionais de saúde envolvidos no gerenciamento da doença, quando necessário (por exemplo, farmacêuticos, médicos não especialistas, alergologistas e enfermeiros). Os principais objetivos do Manual de Informações de Segurança são:

- Educar e minimizar, quando possível, os 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, 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  $\alpha$ -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 princípio ativo alfa- $\alpha$ -glicosidase [ $\alpha$ -glicosidase ácida recombinante humana (rhGAA)]. Myozyme® é indicado para o uso prolongado, como terapia de reposição enzimática (TRE), para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da  $\alpha$ -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 importantes associados à administração de Myozyme® foram identificados (ver seção 1):

1

Reações associadas à infusão, incluindo hipersensibilidade e reações anafiláticas, com ou sem desenvolvimento de anticorpos IgG e IgE

2

Reações imunomediadas

3

Imunogenicidade levando à perda de resposta (títulos elevados sustentados de anticorpos IgG e/ou anticorpos neutralizantes)

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 E RECOMENDAÇÕES

A Sanofi estabeleceu um programa de imunovigilância pós-comercialização para o Myozyme®, a fim de determinar a extensão da formação de anticorpos contra Myozyme® e seu impacto clínico, se houver (consulte a seção 3). O resumo abaixo é detalhado nas seções 1 e 3.

- 1) Coletar amostra de soro basal, ou seja, antes da primeira infusão.
- 2) Monitorar os pacientes quanto à formação de anticorpos IgG periodicamente e com base nos seus fenótipos clínicos:
  - a) Para pacientes com doença de Pompe de início infantil (IOPD), monitoramento regular durante o primeiro ano de tratamento (por exemplo: a cada três meses) e monitoramento subsequente, dependendo dos resultados clínicos e dos níveis de títulos de anticorpos;
  - b) Para pacientes com doença de Pompe de início tardio (LOPD), o desenvolvimento de anticorpos deve ser avaliado dentro de seis meses após o início do tratamento, com monitoramento subsequente, conforme clinicamente justificado com base em considerações de segurança e eficácia.
- 3) Coletar amostras para testar a inibição da captação ou atividade enzimática, se os pacientes apresentarem diminuição no benefício clínico apesar do tratamento contínuo com Myozyme®.
- 4) Coletar amostras para teste de anticorpos IgG e IgE, ativação do complemento e triptase, para pacientes que apresentam RAIs moderadas a graves ou recorrentes sugestivas de reações de hipersensibilidade.

Este Manual de Informações de Segurança fornece recomendações e instruções completas para acesso aos materiais para coleta de amostra, processamento, transporte de amostra e análise oferecidos gratuitamente pelo Programa Rare (consulte a seção 3).

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®.

Os processos apresentados neste documento servem como orientação geral, mas estão sujeitos à prática clínica local e às regras e regulamentos nacionais.

# 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 pelo telefone 0800 703 0014 ou endereço de *e-mail*: [sac.brasil@sanofi.com](mailto: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 pelo telefone 0800 940 0163.
- **Para informações médicas referentes à doença de Pompe ou ao Myozyme®:**  
Entre em contato com o SAC da Sanofi pelo telefone 0800 703 0014, endereço de *e-mail*: [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com) ou Fale Conosco (disponível em: [www.sanofi.com.br](http://www.sanofi.com.br)).

# 1. DESCRIÇÃO DOS RISCOS ASSOCIADOS AO MYOZYME®

Os riscos de segurança identificados no tratamento com Myozyme® (alfa-alglicosidase) incluem:

- RAIs, incluindo hipersensibilidade e reações anafiláticas, com ou sem desenvolvimento de anticorpos IgG e IgE;
- Reações imunomediadas;
- Imunogenicidade levando à perda de resposta (títulos elevados sustentados de anticorpos IgG e/ou anticorpos neutralizantes).

## 1.1 REAÇÕES ASSOCIADAS À INFUSÃO, INCLUINDO HIPERSENSIBILIDADE E REAÇÕES ANAFILÁTICAS, COM OU SEM DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPOS IgG E IgE

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, porém, o conhecimento foi aprimorado com o passar dos anos. A **Tabela 1** mostra uma lista dos possíveis mecanismos:<sup>1,2</sup>

**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 inespecífico que não é compreendido até o momento;
- Estímulo direto de mastócitos pelo medicamento com liberação de histamina;
- Maior velocidade de infusão, ou seja, carga de proteína em um período mais curto.

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).<sup>3-6</sup> A ocorrência de RAIs não é inesperada, considerando a apresentação clínica de respostas imunogênicas às proteínas recombinantes humanas. Embora a maioria das reações tenha sido 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 necessitaram 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**

Classe de Sistemas e Órgãos (SOC)	Sinal/Sintoma*
<b>Musculoesquelético</b>	Artralgia Contração muscular Espasmos musculares Mialgia
<b>Respiratório</b>	Aperto na garganta Apneia Broncoespasmo Desconforto respiratório Dispneia Edema faríngeo Estridor Parada respiratória Saturação de oxigênio reduzida/diminuída Taquipneia Tosse
<b>Cardiovascular</b>	Bradicardia Cianose Hipertensão Hipotensão Palidez Parada cardíaca Taquicardia Vasoconstrição
<b>Cutâneo</b>	Descoloração transitória da pele Eritema Erupção cutânea Hiperidrose Livedo reticular Prurido Urticária
<b>Sistema nervoso</b>	Agitação Dor Inquietação Parestesia Sonolência Tontura Tremor
<b>Gastrointestinal</b>	Diarreia Dispepsia Dor abdominal Náusea Vômito
<b>Olho</b>	Conjuntivite Edema periorbital Lacrimejamento aumentado
<b>Distúrbios gerais e alterações no local de administração</b>	Angioedema Desconforto/dor no peito Edema facial Edema periférico Fadiga Irritabilidade Pirexia Reações no local da infusão (incluindo inchaço local e sensação de calor) Sensação de calor/frio

\*Os sinais e sintomas estão em ordem alfabética, e não em ordem de frequência.



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®.

## RAIs E IMUNOGENICIDADE

Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes com doença de Pompe (aproximadamente 90%) desenvolveu anticorpos IgG contra Myozyme®, geralmente dentro de três meses após o início do tratamento.<sup>3-6</sup> Proporções semelhantes de pacientes tratados no período pós-comercialização desenvolveram anticorpos IgG para Myozyme®. Uma tendência de diminuição dos títulos de anticorpos IgG ao longo do tempo foi observada na maioria dos pacientes.

Não foi observada correlação entre o início das RAIs e o tempo de formação de anticorpos IgG. As RAIs podem ocorrer em todos os níveis de títulos de anticorpos, no entanto, foi observada uma tendência para RAIs mais frequentes com títulos mais elevados de anticorpos IgG.<sup>3,4,7</sup> Observou-se uma tendência para pacientes com IOPD tratados com dose mais alta (40 mg/kg) de desenvolver títulos mais elevados de anticorpos IgG. Pacientes com IOPD que desenvolvem títulos elevados de anticorpos parecem estar em maior risco de desenvolver RAIs mais frequentes.<sup>5</sup> No entanto, no estudo IOPD, não houve associação aparente entre títulos mais elevados de IgG e ocorrência de RAIs.<sup>3,4</sup>

Os pacientes que desenvolvem anticorpos IgE contra Myozyme® parecem estar em maior risco de ocorrência de RAIs e/ou reações anafiláticas, quando Myozyme® é readministrado. Portanto, esses pacientes devem ser monitorados mais de perto durante a administração de Myozyme®. Alguns pacientes positivos para IgE foram reexpostos com sucesso ao Myozyme®, usando uma velocidade de infusão mais lenta em doses iniciais mais baixas (ou procedimentos de dessensibilização), e continuaram a receber Myozyme® sob rigorosa supervisão clínica.<sup>8,9</sup> Pacientes com RAIs moderadas a graves e recorrentes devem ser avaliados para anticorpos IgG e IgE específicos para Myozyme®, bem como testes cutâneos, uma medida mais sensível para detectar anticorpos IgE, que é recomendada para pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade significativas (ver seção 3). Não se sabe quem desenvolverá reações de hipersensibilidade imediatas (IgE-positivas) ao Myozyme®.

Os pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade graves (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 Anexos 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 funções cardíaca e respiratória comprometidas, o que pode predispor-los a 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 graves);
- Pacientes que recebem Myozyme® em velocidades mais altas de infusão;
- Pacientes que desenvolveram altas e sustentadas concentrações de anticorpo IgG, especialmente pacientes com doença de Pompe de início infantil;
- Pacientes que apresentaram RAIs anteriormente;
- Pacientes que interromperam temporariamente o tratamento com Myozyme® (por exemplo, durante a gravidez).

## 1.2 REAÇÕES IMUNOMEDIADAS

Reações cutâneas e imunomediadas sistêmicas graves foram relatadas em alguns pacientes tratados com Myozyme®. 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.<sup>10,11</sup>

As reações são autolimitantes e geralmente se desenvolvem dentro de 7 a 10 dias da infusão do antígeno, começando com alguns sintomas constitutivos semelhantes aos da 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 ( $\geq 102.400$ ). 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 deve ser 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 LEVANDO À PERDA DE RESPOSTA (TÍTULOS ELEVADOS SUSTENTADOS DE ANTICORPOS IgG E/OU ANTICORPOS NEUTRALIZANTES)

Como uma proteína terapêutica, Myozyme® tem o potencial de desencadear uma resposta imunológica, envolvendo a formação de anticorpos contra rhGAA (anticorpos IgG ANTI-rhGAA e anticorpos IgE ANTI-rhGAA).<sup>12</sup>

### 1.3.1 ANTICORPOS IgG ANTI-rhGAA, INCLUINDO ANTICORPOS NEUTRALIZANTES

O efeito da formação de anticorpos IgG na eficácia de Myozyme® foi avaliado em estudos clínicos e ao longo de anos de experiência pós-comercialização. Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes desenvolveu anticorpos IgG contra Myozyme®, e a soroconversão ocorreu tipicamente dentro de três meses de tratamento.

O impacto clínico dos anticorpos IgG na eficácia de Myozyme® é multifatorial, no entanto, o desenvolvimento de títulos de IgG elevados sustentados (HSAT) é um fator contribuinte.

1. Em relação à IOPD, foi observada tendência de pacientes tratados com dose mais alta (40 mg/kg) desenvolverem títulos mais elevados de anticorpos IgG.<sup>5</sup> Foi demonstrado que o desenvolvimento de HSAT em pacientes tratados com Myozyme® apresenta resultados desfavoráveis. HSAT foram definidos como títulos  $\geq 51.200$  em dois ou mais períodos após seis meses de tratamento com Myozyme® com pelo menos 12 semanas de intervalo. Além disso, o *status* CRIM (material imunológico reativo cruzado: proteína GAA endógena) é um fator de risco para desenvolver HSAT. Esse risco é maior entre pacientes CRIM-negativos *versus* pacientes CRIM-positivos e é um fator que contribui para um resultado desfavorável. O HSAT prolongado pode resultar em dosagem abaixo da ideal do medicamento aos pacientes, devido à formação de complexos imunes. HSAT também ocorreu em um número limitado de pacientes CRIM-positivos.<sup>13-15</sup>
2. Com relação aos pacientes com LOPD, a maioria apresentou títulos de anticorpos estabilizados ou decrescentes ao longo do tempo. Pacientes com LOPD produzem enzima endógena e são considerados CRIM-positivos. Esses pacientes geralmente não correm risco de desenvolver HSAT, e pouquíssimos apresentam títulos elevados de anticorpos antidroga (ADA), que diminuem com o tempo. Assim, o impacto dos anticorpos IgG é mais limitado para pacientes com LOPD.<sup>3,7</sup>

Uma pequena quantidade de pacientes IgG positivos 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, quando testados *in vitro*. 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. Anticorpos neutralizantes, particularmente aqueles que inibem a captação celular do fármaco, desenvolveram-se em alguns pacientes com IOPD tratados com Myozyme® e geralmente foram associados a títulos elevados de ADA. Pacientes com IOPD CRIM-negativos estão em risco de desenvolver HSAT e anticorpos neutralizantes, com perda documentada de resposta clínica.<sup>13-15</sup>

### Recomendação

Os títulos de anticorpos IgG devem ser monitorados periodicamente com base no fenótipo clínico:

1. Coletar amostra de soro basal, ou seja, antes da primeira infusão.
2. Para pacientes com IOPD, sugerem-se monitoramento regular durante o primeiro ano de tratamento (por exemplo: a cada três meses) e monitoramento subsequente, dependendo dos resultados clínicos e do nível de títulos de anticorpos.
3. Para pacientes com LOPD, o desenvolvimento de anticorpos deve ser avaliado dentro de seis meses após o início do tratamento, com monitoramento subsequente, conforme clinicamente justificado com base em considerações de eficácia.
4. Coletar amostras para testar a inibição da captação ou atividade enzimática, se os pacientes apresentarem diminuição no benefício clínico apesar do tratamento contínuo com Myozyme®.

Consulte a seção 3 para testes de anticorpo IgG e neutralizante.

## 1.3.2 IMUNOMODULAÇÃO EM PACIENTES COM IOPD: BENEFÍCIOS E RISCOS

Dados de imunogenicidade em pacientes com início infantil (IOPD) CRIM-negativos, obtidos a partir de estudos clínicos e literatura publicada, sugerem que a administração do regime de indução de tolerância imune (ITI) administrado a pacientes sem tratamento prévio com Myozyme® (ITI profilática) pode ser eficaz em prevenir ou reduzir o desenvolvimento de HSAT contra Myozyme®. Os dados de um pequeno número de pacientes com HSAT, com ou sem atividade neutralizante, mostraram efeito limitado do tratamento de ITI. As melhores respostas ao tratamento foram observadas em pacientes mais jovens com doença menos avançada que receberam ITI profilática antes do desenvolvimento de HSAT, o que sugere que o início precoce da ITI pode resultar em melhores resultados clínicos.<sup>13-15</sup> Os regimes de ITI podem precisar ser adaptados às necessidades individuais do paciente (*vide* seção 2. *Resultados de eficácia* da bula do profissional de saúde).

Os pacientes com doença de Pompe estão em risco de infecções respiratórias, devido aos efeitos progressivos da doença nos músculos respiratórios. Pacientes com doença de Pompe tratados com agentes imunossupressores podem estar em risco ainda maior de desenvolver infecções graves, e vigilância é recomendada. Infecções respiratórias fatais e de risco à vida foram observadas em alguns desses pacientes.

### Principais pontos

- Como Myozyme® é uma proteína terapêutica, existe potencial para uma resposta imunológica. Os anticorpos IgG contra a alfa-glicosidase desenvolvem-se geralmente dentro de três meses após o início do tratamento.
- RAIs, com ou sem desenvolvimento de anticorpos IgG ou IgE, podem ocorrer durante a infusão ou durante as horas seguintes à infusão. Foram relatadas reações de hipersensibilidade/anafiláticas, algumas das quais mediadas por IgE, que geralmente ocorreram durante ou logo após o início da infusão de Myozyme®.
- Os pacientes que desenvolvem anticorpos IgE devem ser monitorados mais atentamente durante a administração de Myozyme®, uma vez que parecem estar em maior risco de ocorrência de RAIs e/ou reações anafiláticas.
- Os pacientes tratados com Myozyme® devem ser monitorados periodicamente com relação à formação de anticorpos IgG com base no fenótipo clínico e em caso de declínio clínico.
- Em alguns casos, foram notificadas reações imunomediadas, incluindo reações cutâneas e sistêmicas graves.

## 2. CONTROLE CLÍNICO DE RISCOS IDENTIFICADOS<sup>2,16-22</sup>

### 2.1 ESTÁGIO PRÉ-INFUSÃO

Os problemas médicos complexos decorrentes da doença de Pompe devem ser levados em consideração antes de se iniciar a TRE com Myozyme®. 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.

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

**A exposição a betabloqueadores pode exacerbar as reações anafiláticas e é uma contraindicação relativa, quando o paciente corre risco de anafilaxia.** Os betabloqueadores também são uma contraindicação relativa para a administração de epinefrina/adrenalina.<sup>18,19,22</sup>

### 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.<sup>21</sup>

### 2.2 ESTÁGIO DE INFUSÃO DO MYOZYME®

Todas as recomendações devem ser usadas somente como diretrizes. As decisões finais referentes ao controle individual de pacientes 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. Os pacientes que apresentarem RAIs devem ser tratados com cautela ao se readministrar Myozyme®.

Se a RAI parecer relacionada à velocidade de infusão, são sugeridas as seguintes modificações no esquema de aumento da velocidade de infusão:

- Diminuir a velocidade máxima de infusão; e/ou
- Prolongar cada etapa de aumento da velocidade de infusão em 15 a 30 minutos.

## 2.2.2 REAÇÕES LEVES OU MODERADAS\*<sup>2,16,17</sup>

- Reduzir a infusão pela metade da velocidade ou interromper temporariamente a infusão até os sintomas **melhorarem ou diminuírem** em intensidade.
- Se os **sintomas diminuírem em intensidade**, 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 aumentando a velocidade de 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 diminuírem em intensidade.
- Se os sintomas diminuírem 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.

\* Essas definições servem apenas como diretrizes com base na terminologia padrão do CDSIC SDTM v3.1.1.

A avaliação geral da gravidade 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.

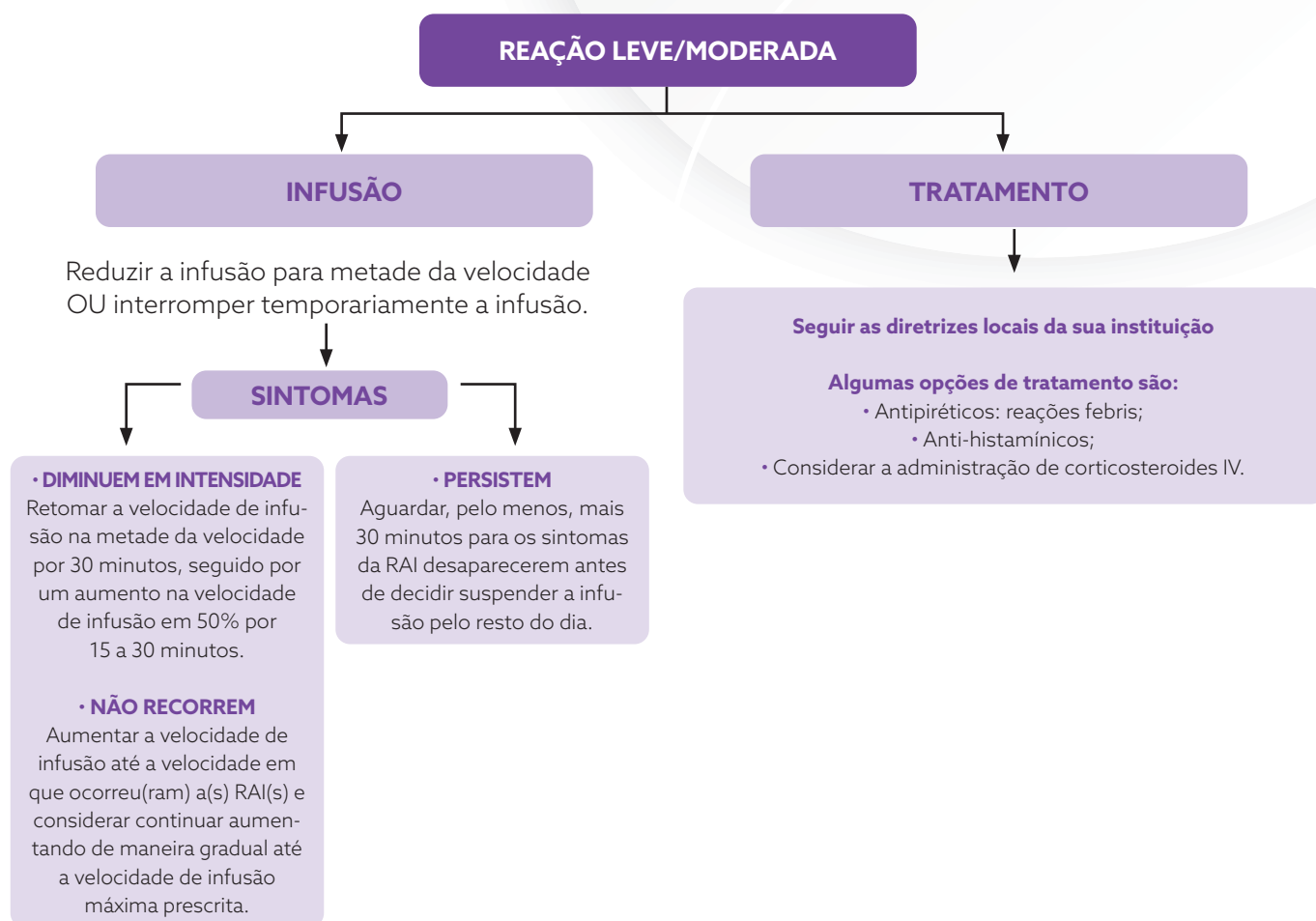
O evento interfere com as atividades habituais da vida diária, causando desconforto, porém, não apresenta risco significativo ou permanente de dano ao paciente.

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

#### Recomendações de tratamento para reações leves a moderadas

- Administrar antipiréticos para reações febris;
- Administrar dose de anti-histamínicos (bloqueador de H1) apropriada para a idade do paciente;
- Considerar a administração de corticosteroides IV;
- Administrar líquidos IV, conforme necessário, para manter os sinais vitais normais (por exemplo, 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<sup>17,18,22</sup>

**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 precoce 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 do CDSIC SDTM v3.1.1.

A avaliação geral da gravidade fica a critério do médico responsável pelo tratamento.

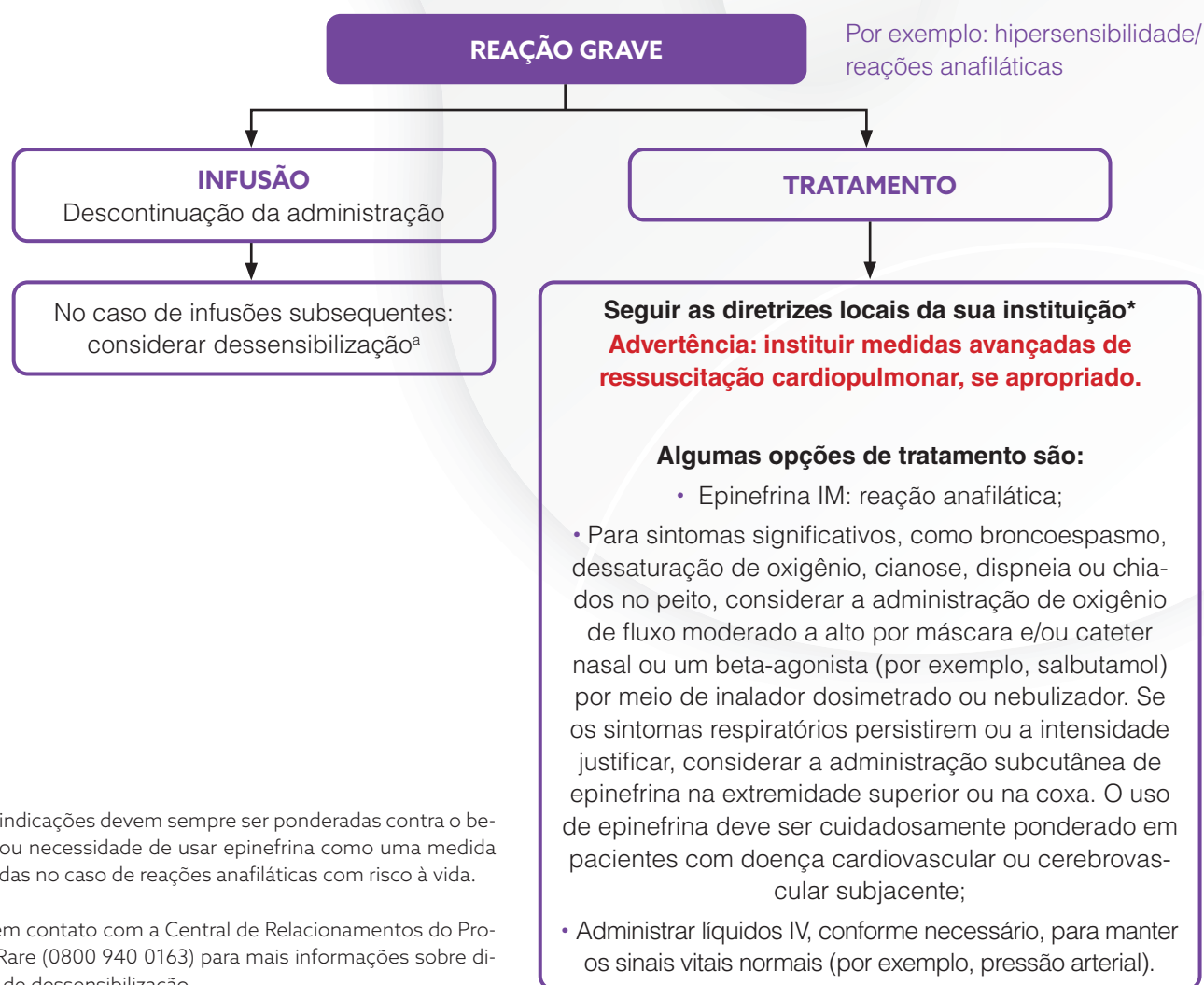
**Grave:** Um tipo de EA que afeta as atividades habituais da vida diária ou afeta significativamente o estado clínico ou pode necessitar de intervenção terapêutica intensiva.



## Recomendação de tratamento para reações graves

- A administração de Myozyme® deve ser imediatamente descontinuada 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 de 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.
- 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 individual de pacientes ficam a critério do médico responsável pelo tratamento.

**Figura 2. Controle clínico de reações graves**



\*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.

ªEntre em contato com a Central de Relacionamentos do Programa Rare (0800 940 0163) para mais informações sobre diretrizes de dessensibilização.

## 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 no 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 IMUNOLÓGICOS

### 3.1 DESCRIÇÃO

Como parte da vigilância geral de segurança pós-aprovação, a Sanofi iniciou um programa de imunovigilância para Myozyme® para determinar a extensão da formação de anticorpos contra Myozyme®, a fim de compreender o impacto clínico, se houver. Atualmente, não existem testes comercializados para anticorpos contra Myozyme®; no entanto, um serviço de testes gratuitos é fornecido pela Sanofi por meio do Programa Rare – 0800 940 0163 (verificar cobertura na **Tabela 4**).

#### 3.1.1 PROGRAMA DE IMUNOVIGILÂNCIA: TESTES DE ANTICORPO IgG, INCLUINDO ANTICORPOS NEUTRALIZANTES

Como descrito na seção 1, o desenvolvimento de IgG pode estar ligado a RAIs em alguns pacientes, e o desenvolvimento de HSAT tem sido associado a resultados de eficácia desfavoráveis, especialmente para os pacientes com início infantil. Assim, são sugeridas as recomendações abaixo para testes de IgG.

##### Recomendação

- 1) Coleta de amostra de soro basal, ou seja, antes da primeira infusão.
- 2) Monitoramento periódico da formação de anticorpos IgG com base no fenótipo clínico dos pacientes:
  - a) Para pacientes com IOPD, monitoramento regular durante o primeiro ano de tratamento (por exemplo: a cada três meses), com monitoramento subsequente, dependendo dos resultados clínicos e dos níveis de títulos de anticorpos;
  - b) Para pacientes com LOPD, o desenvolvimento de anticorpos deve ser avaliado dentro de seis meses após o início do tratamento, com monitoramento subsequente, conforme clinicamente justificado com base em considerações de segurança e eficácia;
- 3) Testes para inibição da captação ou atividade enzimática, se os pacientes apresentarem diminuição no benefício clínico apesar do tratamento contínuo com Myozyme®.

### 3.1.2 TESTES DE IMUNOLOGIA PARA REAÇÕES MODERADAS/GRAVES RELACIONADAS À INFUSÃO: IgG, IgE, ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO E TESTE DE TRIPTASE SÉRICA

O teste de IgG e IgE 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 Myozyme®, 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 caracterizar melhor o mecanismo potencial de RAIs, coletar amostras para testes de anticorpos IgG e IgE, ativação do complemento e triptase para pacientes que apresentam RAIs moderadas a graves, ou recorrentes, sugestivas de reações de hipersensibilidade;
- As amostras para ativação do complemento e testes de triptase sérica devem ser colhidas 1-3 horas após o início da reação à infusão. As amostras para teste de IgE devem ser coletadas pelo menos 72 horas após o término da infusão. Idealmente, as amostras para IgG devem ser coletadas na concentração mínima do medicamento, ou seja, imediatamente antes da próxima 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<sup>19,20</sup>

O teste cutâneo pode ser realizado a critério do médico responsável pelo tratamento em pacientes que apresentam uma RAI que atende aos seguintes critérios:

- A. A RAI 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;
- B. 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 se realizar um teste cutâneo, recomenda-se adiar as infusões de Myozyme® até que o teste cutâneo seja feito e que os resultados sejam analisados pelo médico responsável pelo tratamento.

**Nota:** Determinadas medicações (por exemplo, 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 intra-dérmico 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 Myozyme®, 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 (por exemplo, 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 dos testes imunológicos clínicos oferecidos pelo Programa Rare**

Teste <sup>a</sup>	Indicação para teste	Tipo de amostra	Frequência	Tempo de coleta <sup>b</sup>
IgG <sup>c</sup>	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/neutralizante	Resposta reduzida ao tratamento ou falta de efeito	Soro congelado Sangue total (recebido em até 24 horas da coleta)	Ad hoc (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)	Ad hoc (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 moderadas/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 neutralizante, ativação de complemento e triptase sérica) e para todas as amostras clínicas para monitoramento de IgG de rotina. São necessários acesso ao Programa Rare e inscrição na Labcorp, conforme orientação fornecida pela Central de Relacionamentos (0800 940 0163).

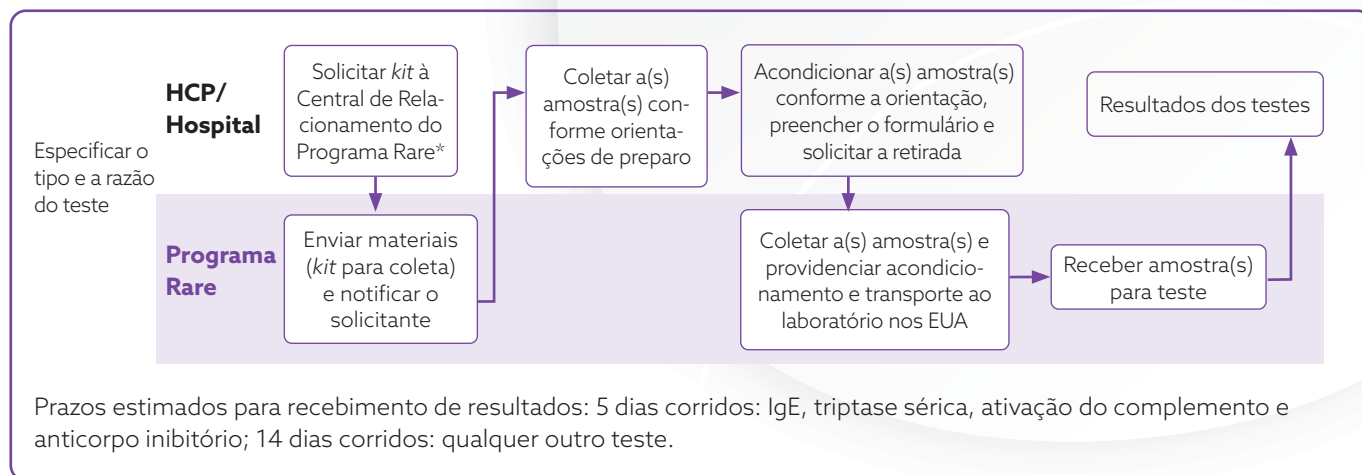
**b.** Documentar a hora e a data em que a amostra foi coletada.

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

## 3.2 PROCEDIMENTO DE TESTE

Esse procedimento se aplica a todos os testes realizados como parte de uma investigação de RAI (incluindo anticorpo IgG, anticorpo IgE, anticorpo neutralizante, 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**



\*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 EVENTOS ADVERSOS

É importante sempre relatar eventos adversos; isso permite o monitoramento contínuo da relação risco-benefício deste produto. Solicita-se que os profissionais de saúde relatem todos os eventos adversos por meio do sistema VigiMed (disponível no Portal da ANVISA) ou pelo SAC da Sanofi. Para detalhes de contato completos sobre a notificação de eventos adversos, consulte **CONTATOS**.

## 5. GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

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

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

O relato de informações sobre a exposição ao medicamento na gravidez para a Sanofi 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 acompanha todos os casos relatados de gravidez. A Sanofi estimula fortemente que os 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 a notificação de casos de gravidez, consulte **CONTATOS**.



## **6. REGISTRO POMPE** *(Pompe Registry)*

Os 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 nesse 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 TRE ao longo do tempo, com o objetivo final de melhorar os resultados clínicos para esses pacientes.

## 7. REFERÊNCIAS

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. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-406.
4. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, Charrow J, Clemens PR, Hopkin RJ, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):456-61.
5. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(2):99-109.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, 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. De Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Wens SC, Stok M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2017;19(1):90-7.
8. Ertoý Karagöl Hİ, İnci A, Terece SP, Kilic A, Demir F, Yapar D, et al. Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;184(4):370-5.
9. Gallay L, Petiot P, Durieu I, Streichenberger N, Berard F. SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):801-4.
10. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy.* 2005;32(6):355-62.
11. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6(1):20-4.
12. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology.* 2005;209(2):155-60.
13. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, DeArmeý SM, Milleson C, Sheets KB, et al. Algorithm for the Early Diagnosis and Treatment of Patients with Cross Reactive Immunologic Material-Negative Classic Infantile Pompe Disease: A Step towards Improving the Efficacy of ERT. *PLoS One.* 2013;8(6):e67052.
14. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, Bali DS, Goldstein J, Stefanescu MC, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in *Genet Med.* 2015 Jul;17(7):596. Rosenberg, Amy S [corrected to Rosenberg, Amy S]]. *Genet Med.* 2015;17(11):912-8.
15. Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, Troxler RB, Wang RY, Abdul-Rahman OA, et al. Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight.* 2017;2(16):94328.
16. 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.
17. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, 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.
18. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477-80.e1-42.
19. Lockey R. Position statement. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing. 2002.
20. 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.
21. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ.* 1998;316(7143):1511-4.
22. Bernstein L, et al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 1999;83(6):665-700.
23. Bula do medicamento Myozyme® (alfa-αglicosidase) disponível no Bulário Eletrônico da ANVISA ([consultas.anvisa.gov.br](https://consultas.anvisa.gov.br)).

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1. PREPARAÇÃO DE MYOZYME®

Usar a técnica asséptica 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.



**Nota:** 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. Doença de Pompe de início tardio:** 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 alteração de cor. Se, na ocasião da inspeção imediata, forem observadas partículas opacas ou se a solução apresentar alteração de cor, não usar o frasco e entrar em contato com o SAC da Sanofi 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 o 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 à 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 essa 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 em linha de 0,2 µm de baixa ligação à proteína 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, junto a 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 Bulário da ANVISA – [consultas.anvisa.gov.br](https://consultas.anvisa.gov.br)) para informações completas de prescrição.

