

COMITÉ DE EVALUACIÓN – INFORME DE EVALUACIÓN

INFORME DE EVALUACIÓN		
NOMBRE DEL PROCESO	TIPO Y N°	ID
"ADQUISICION DE AGLUCOSIDASA ALFA PARA EL PROGRAMA DE ATENCION INTEGRAL A PERSONAS CON ENFERMEDADES LISOSOMALES DEL MSPYBS"	LPN N° 29/25	459.152
INTEGRANTES DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN	LUGAR	FECHA Y HORA
- Abg. Norma Pool, Representante de la Dirección General de Administración y Finanzas, designada según providencia del Memorándum DLIC-DOC N° 461/2025 de fecha 25/03/2025. - Sr. Oscar Sanabria, representante de la Dirección Financiera, designada según providencia del Memorándum DLIC-DOC N°462/2025 de fecha 25/03/2025. - Lic. Ana Alonzo y Dra. Amanda Ferro, Representantes de la Dirección General de Gestión de Insumos Estratégicos en Salud, designada según providencia del Memorándum DLIC-DOC N°463/2025 de fecha 25/03/2025.	Asunción, Paraguay	09/04/2025 – 16:00 Hs.

1. ANTECEDENTES

Resolución D.G.A.F. N° 4305 de fecha 18/12/2024 "POR LA CUAL SE AUTORIZA EL LLAMADO, SE APRUEBA EL PLIEGO DE BASES Y CONDICIONES Y SE CONSTITUYE EL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE OFERTAS DEL LLAMADO A LICITACIÓN PÚBLICA NACIONAL N° 29/25 ADQUISICION DE AGLUCOSIDASA ALFA PARA EL PROGRAMA DE ATENCION INTEGRAL A PERSONAS CON ENFERMEDADES LISOSOMALES DEL MSPYBS – ID N° 459.152

Ncta MSPYBS/DGGIES/DG N° 5011/2024 de la Dirección General de Gestión de Insumos Estratégicos en Salud, por la cual se remite el pedido con las especificaciones técnicas y solicita el inicio del proceso de compra.

Dictamen DOC N° 314/24 del 02/12/2024 "POR EL CUAL SE DETALLA LA METODOLOGÍA UTILIZADA PARA LA OBTENCIÓN DE LOS PRECIOS REFERENCIALES".

Antes de iniciar la evaluación de ofertas, todos los miembros firman la Declaración Jurada, donde manifiestan no tener conflicto de intereses, con la empresa oferente del presente proceso de contratación.

2. DISPONIBILIDAD PRESUPUESTARIA

Que, este proceso cuenta con Disponibilidad Presupuestaria para una eventual adjudicación.

3. ACTA DE APERTURA DE SOBRES

Se levó a cabo el acto de Apertura de Sobres en fecha 09/04/25 a las 09:30 horas, en el Departamento de Licitaciones – COD – Nivel Central, observándose la recepción de las ofertas que se detallan a continuación:

OFERENTE	MONTO TOTAL DE OFERTA
I. CONSORCIO ATL-BIO	Gs. 1.324.814.400

OBSERVACIONES ASENTADAS EN EL ACTA DE APERTURA:

No se dejaron observaciones

4. VERIFICACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN SUSTANCIAL

Conforme a los requisitos de calificación dispuestos en la Normativa Vigente, se verificaron los documentos de carácter sustancial que componen las ofertas presentadas. Se estableció que, a los efectos de indicar su cumplimiento se utilizará el criterio de **CUMPLE o NO CUMPLE**. Las siguientes documentaciones fueron objeto de verificación por la representación legal del Comité Evaluador, conforme al ámbito de su competencia.

N° de Orden	Empresa	Formulario Oferta y Planilla de Precios	Garantía de Mantenimiento de Oferta	Documentos que acrediten las facultades del firmante	Documentos que acrediten la existencia del oferente
1	CONSORCIO ATL-BIO	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

Abg. Norma Pool
Abogada Designante
AJ - LUGAR - M.S.P. y B.S.

Lic. Ana Alonzo
Comité de Evaluación
DGGIES - MSPYBS

Oscar Sanabria

Dra. Amanda Ferro
Directora
Dirección del Programa de Atención Integral
a Personas con Enfermedades Lisosomales
D.G.P.S. - M.S.P. y B.S. Página 1

COMITÉ DE EVALUACIÓN – INFORME DE EVALUACIÓN

5. CALIFICACIÓN LEGAL DEL OFERENTE CON RESPECTO A LA PROHIBICIONES PREVISTAS EN EL ARTICULO 21° DE LA LEY Nº 7021/22 “DE SUMINISTRO Y CONTRATACIONES PÚBLICAS”

Para determinar que las empresas participantes no se encuentran comprendidas en las prohibiciones establecidas en el Art 21 de la Ley 7021/22, este Comité verificó en el PORTAL ÚNICO DE GOBIERNO (www.paraguay.gov.py) si las personas citadas más abajo, Representantes de las firmas oferentes, figuran en la base de datos como funcionarios públicos. Los resultados arrojados se detallan en el siguiente cuadro y las constancias de los mismos forman parte del expediente administrativo.

Nº	CONSORCIO ATL-BIO	CI Nº	CONSTANCIA Nº	OBSERVACIÓN
1	FRANCISCO ANTONIO GIMENEZ CALVO	314.331	7533433	NO REGISTRAN DATOS ACTUALES
2	JOSE MANUEL GIMENEZ GARCIA DE ZUÑIGA	1.129.425	7533445	
3	VIOLETA MARIA GIMENEZ GARCIA DE ZUÑIGA	1.783.500	7533465	
4	MAURICIO DANIEL GIMENEZ DE ZUÑIGA	1.129.427	7533473	
5	JOAQUIN IGNACIO GIMENEZ DE ZUÑIGA	1.848.407	7533478	
6	JOSE JORGE ADER	DNI M3195421	EXTRANJERO	*NO APLICA
7	SANTIAGO JORGE ADER	8.205.065	7533482	NO REGISTRAN DATOS ACTUALES
8	PAULA SUSANA ADER	8.198.859	7533492	
9	JUAN PEDRO ADER	8.198.902	7533497	
10	EDGAR SILVERIO VILLALBA CASTILLO	1.045.166	7533513	
11	DIEGO LUIS VARELA URRUTIA	1.433.641	7533518	
12	ZULMA DIANA ALVARENGA NUÑEZ	3.639.372	7533527	
13	GERARDO FINES GALEANO	1.050.850	7533534	

* Para ser funcionario Público debe ser de Nacionalidad Paraguaya (Constitución Nacional 1992 Art. 101).

La información proveniente del Sistema de Intercambio de información entre Instituciones Públicas del Estado al cual se accede a través de la página MITIC, autorizado y reglamentado por Decreto Nº 10517/2013, lo cual garantiza que los datos íntegros, confiables y verificables emitidos por cada una de las instituciones.

Que, conforme Memorándum DLIC Nº 579/2025 de fecha 15/04/2025, se solicita a la Dirección General de Asesoría Jurídica, informe sobre rescisión Contractual de las empresas participantes, con respecto al cumplimiento de lo dispuesto en el Artículo 21 inciso “G” de la Ley 7021/22.

Que, mediante Memorándum A.J. Nº 404/2025, de fecha 22/04/2025, la Dirección General de Asesoría Jurídica informa cuanto sigue: *“que verificados los registros del Departamento de Archivo/Estadísticas dependiente de la Dirección a mi cargo, no obra antecedentes ni Resoluciones de RESCISIÓN DE CONTRATO CONTRACTUAL con la empresa CONSORCIO ATL-BIO RUC Nº 80127147-9 (ALT LOGISTICA S.A. RUC Nº 80092838-5 – BIOETHIC PHARMA S.A. RUC Nº 80058902-5) a partir del ejercicio fiscal 2024 hasta la fecha.”*

Así también, según Memorándum D.E.C. Nº 245/2025 de fecha 21/04/2025, el Departamento de Ejecución de Contratos - DGAF, informa en contestación al pedido de verificación del cumplimiento del Art. 21 inc. k) requerido por Memorando DLIC Nº 580/2025 del 15/04/2025 cuanto sigue: *“Según los registros del Sistema y los expedientes pendientes de cancelación de la Institución, obrante en esta dependencia no se registran expedientes por incumplimiento contractual.”*

Este Comité de Evaluación, con respaldo documental de los análisis realizados, determina que las empresas participantes no se encuentran comprendidas en las prohibiciones establecidas en el Art 21 de la Ley 7021/22.

6. REGISTRO DE EMPRESAS INHABILITADAS

Se verifica en el Registro de Empresas Inhabilitadas del Portal de la Dirección Nacional de Contrataciones Públicas que los oferentes se encuentran habilitados para Contratar con el Estado Paraguayo.

7. SOLICITUDES DE DOCUMENTOS Y ACLARACIÓN DE LAS OFERTAS

En virtud a lo dispuesto por la Ley; el Comité de Evaluación ha considerado pertinente solicitar aclaraciones y documentaciones formales, respecto a la oferta presentada en los siguientes términos:



Abg. Norma Pool
Alegada General
AJ - DGAF - M.S.P y B.S.



Lic. Alfonso
Comité de Evaluación
DGAF - M.S.P y B.S.



Oscar Sosa



Fca. Amanda Ferro
Directora
Dirección del Programa de Atención Integral
a Personas con Enfermedades Lisosomales
D.G.F.S. - M.S.P. **Página 2**

COMITÉ DE EVALUACIÓN – INFORME DE EVALUACIÓN

CONSORCIO ATL-BIO	
Se solicita según Nota DLIC 965/2025	Respuesta
Para oferentes Distribuidores se deberá presentar carta poder vigente otorgada por el titular del producto al representante, debidamente legalizado y consularizado o apostillado, para comercializar el producto ofertado e inscripta en el Registro Público de Comercio, además se deberá de presentar copia de la <u>Carta de autorización autenticada por escribano publico</u> otorgada por el representante al oferente (distribuidor) para oferta y comercializar el producto, la cual debe de estar vigente.	Presenta
Presentar folletos, catálogos, prospecto impresos descriptivos de los bienes propuestos en castellano del producto.	

Se declara que, en este apartado no se realiza valoración alguna sobre el cumplimiento de las documentaciones requeridas, únicamente se detalla la presentación o no de una respuesta por parte del oferente.

8. TABLA COMPARATIVA DE PRECIOS DE LAS OFERTAS

Se realiza el Cuadro Comparativo de Ofertas, teniendo en cuenta el sistema de adjudicación, el cual forma parte íntegra del presente Informe de Evaluación, de acuerdo al ANEXO I. Además, se aplicarán las disposiciones establecidas en la Ley N° 7021/22 y demás Criterios establecidos en las bases y condiciones del llamado. No fueron requeridas correcciones aritméticas.

9. VERIFICACIÓN DE LOS PRECIOS OFERTADOS POR LAS FIRMAS PARTICIPANTES

Verificado el Cuadro Comparativo de Ofertas, los precios cotizados por la firma CONSORCIO ATL-BIO, se ajustan a los rangos permitidos por la DNCP.

10. CRITERIOS DE MARGEN DE PREFERENCIA Y DESEMPATE DE OFERTAS

Verificación conforme al Pliego de Bases y Condiciones y disposiciones legales vigentes.

MARGEN DE PREFERENCIA PARA PRODUCTOS NACIONALES: el criterio NO APLICA, por ser único oferente y el producto ofertado es extranjero.

MARGEN DE PREFERENCIA LOCAL (MPL): para el asentamiento de esta convocante, el criterio NO APLICA.

CRITERIO PARA DESEMPATE DE OFERTAS: no se registran empates, este criterio NO APLICA.

11. VERIFICACIÓN DE LOS DOCUMENTOS LEGALES REQUERIDOS

Que, de conformidad al Pliego de Bases y Condiciones, se procede a la evaluación de las Documentaciones Legales y Exigencias establecidos en las bases y condiciones del llamado y la Ley 7021/22 de Contrataciones Públicas. Asimismo, se estableció que a los efectos de su cumplimiento se utilizará el criterio de CUMPLE o NO CUMPLE, para la CONFORMIDAD DE LA OFERTA EVALUADA CON EL PLIEGO DE BASES Y CONDICIONES, las cuales fueron objeto de verificación por la representación legal del Comité Evaluador, conforme al ámbito de su competencia y se exponen en el siguiente cuadro:

REF.	EMPRESAS	PERFIL DEL PROVEEDOR N°	CRITERIO	ABREVIATURA
1	CONSORCIO ATL-BIO	1838843-1839243	Cumple	C
			No cumple	NC
			No presenta	NP
			No Aplica	N/A
			Registro del Perfil del Proveedor	RPP

DOCUMENTOS QUE COMPONEN LA OFERTA	CONSORCIO ATL-BIO		
	ATL LOGISTICA S.A.	BIOETHIC PHARMA S.A.	CONSORCIO ATL-BIO
1. Formulario de Oferta (*)	C FS. 1-3		
2. Garantía de Mantenimiento de Oferta (*)	C FS. 4-6		
3. Certificado de Cumplimiento con la Seguridad Social (**)	C FS. 12	C FS. 11	N/A
4. Certificado de Producto y Empleo Nacional, emitido por el MIC, en caso de contar. (**)	N/A		



COMITÉ DE EVALUACIÓN – INFORME DE EVALUACIÓN

DOCUMENTOS QUE COMPONEN LA OFERTA	CONSORCIO ATL-BIO		
	ATL LOGISTICA S.A.	BIOETHIC PHARMA S.A.	CONSORCIO ATL- BIO
5. Certificado de Cumplimiento Tributario. (**)	C FS. 17	C FS. 16	C FS. 15
6. Patente comercial del municipio en donde esté asentado el establecimiento del oferente. (**)	C FS. 19-21	C FS. 18	N/A
7. Declaración Jurada de "Declaración de Personas", de conformidad con el formulario estándar - Sección Formularios (**)	C FS. 22-23	C FS. 24	N/A
8. Documentos legales			
8.1 Oferentes Individuales. Personas Físicas.			
8.2 Oferentes Individuales. Personas Jurídicas.			
N/A			
Fotocopia simple de los documentos que acrediten la existencia legal de la persona jurídica tales como la Escritura Pública de Constitución y protocolización de los Estatutos Sociales. Los estatutos deberán estar inscriptos en la Sección Personas Jurídicas de la Dirección de Registros Publ cos. (*)	C FS. 285-297	C RPP FS. 9-10	C FS. 25-38
Constancia de inscripción en el Registro Único de Contribuyentes. (*)	C FS. 300	C RPP FS. 9-10	C FS. 40-41
Fotocopia simple de los documentos de identidad de los representantes o apoderados de la sociedad. (*)	C FS. 298-300	C RPP FS. 9-10	C FS. 56
Fotocopia simple de los documentos que acrediten las facultades del firmante de la oferta para comprometer al oferente. Estos documentos pueden consistir en: un poder suficiente otorgado por Escritura Pública (no es necesario que esté inscripto en el Registro de Poderes); o los documentos societarios que justifiquen la representación del firmante, tales como las actas de asamblea y de directorio en el caso de las sociedades anónimas. (*)	C FS. 275-297	C RPP FS. 9-10	C FS. 50-55
8.3 Oferentes en Consorcio.			
a. Cada integrante del consorcio que sea una persona física domiciliada en la República del Paraguay deberá presentar los documentos requeridos para Oferentes Individuales especificados en el apartado Oferentes Individuales. Personas Físicas. Cada integrante del consorcio que sea una persona jurídica domiciliada en Paraguay deberá presentar los documentos requeridos para Oferentes Individuales Personas Jurídicas. (*)	C FS. 285-297	C RPP FS. 9-10	C FS. 25-38
b. Original o fotocopia del consorcio constituido o del acuerdo de intención de constituir el consorcio por escritura pública en caso de resultar adjudicados y antes de la firma del contrato. Las formalidades de los acuerdos de intención y de los consorcios serán determinadas por la Dirección Nacional de Contrataciones Públicas (DNCP). (*)	C FS. 25-38		
c. Fotocopia simple de los documentos que acrediten las facultades de los firmantes del acuerdo de intención de consorciarse. Estos documentos pueden consistir en (*) (*): i. Un poder suficiente otorgado por escritura pública por cada miembro del consorcio (no es necesario que esté inscripto en el Registro de Poderes); o ii. Los documentos societarios de cada miembro del consorcio, que justifiquen la representación del firmante, tales como actas de asamblea y de directorio en el caso de las sociedades anónimas.	N/A		

Abg. Norma Pool
Abogada Dictaminante
AJ - DGAF - M.S.P. y B.S.

Lic. Aldo Alonso
Comité de Evaluación
D.G.P.S. - M.S.P.

Oscar Sandoval

Oca. Fca. Amanda Ferro
Directora
Dirección del Programa de Atención Integral
a Personas con Enfermedades Lisosomales
D.G.P.S. - M.S.P. y B.S.

COMITÉ DE EVALUACIÓN – INFORME DE EVALUACIÓN

DOCUMENTOS QUE COMPONEN LA OFERTA	CONSORCIO ATL-BIO		
	ATL LOGISTICA S.A.	BIOETHIC PHARMA S.A.	CONSORCIO ATL-BIO
d. Fotocopia simple de los documentos que acrediten las facultades del firmante de la oferta para comprometer al consorcio, cuando se haya formalizado el consorcio. Estos documentos pueden consistir en (*) (*): i. Un poder suficiente otorgado por escritura pública por la Empresa Líder del consorcio (no es necesario que esté inscripto en el Registro de Poderes); o ii. Los documentos societarios de la Empresa Líder, que justifiquen la representación del firmante, tales como actas de asamblea y de directorio en el caso de las sociedades anónimas	C FS. 275-297	C RPP FS. 9-10	C FS. 50-55

12. ANÁLISIS DE CAPACIDAD FINANCIERA

Se verifica el cumplimiento de los Requisitos documentales para este criterio:

REQUISITOS DOCUMENTALES	REQUISITOS
Balanza General y Estado de Resultados de los años 2021-2022-2023 para contribuyente de IRE GENERAL	R1
Presentación del Formulario 501 de los años 2021-2022-2023 para los contribuyentes IRE SIMPLE.	R2
Presentación del Formulario 515 para los años 2021-2022-2023 para los contribuyentes del IRP/ IRP-RSP.	R3
Para contribuyentes de IVA Gral.: Formularios IVA General de los años 2021-2022-2023	R4

ORDEN	OFERENTES	R1	R2	R3	R4
1	CONSORCIO ATL BIO - ATL LOGISTICA S.A.	Cumple FS. 82-109	N/A	N/A	N/A
2	CONSORCIO ATL BIO - BIOETHIC PHARMA S.A.	Cumple FS. 118-140	N/A	N/A	N/A

El Comité de Evaluación ha realizado del ANÁLISIS DE RATIOS FINANCIEROS de la Empresa Oferente, a fin de determinar si la misma cuenta con las calificaciones y la capacidad financiera necesaria para ejecutar contratos.

EMPRESA	ÍNDICE	PROMEDIO	CALIFICACIÓN
CONSORCIO ATL BIO - ATL LOGISTICA S.A.	RATIO DE LIQUIDEZ	1.09	CUMPLE
	ENDEUDAMIENTO	0.65	
	RENTABILIDAD	3.44	
CONSORCIO ATL BIO - BIOETHIC PHARMA S.A.	RATIO DE LIQUIDEZ	1.85	CUMPLE
	ENDEUDAMIENTO	0.53	
	RENTABILIDAD	1.54	

Los cálculos realizados a fin de llegar a los resultados del cuadro anterior, se encuentran detallados en el **ANEXO II** al presente Informe de Evaluación.

13. ANÁLISIS DE EXPERIENCIA REQUERIDA

Se verifica el cumplimiento de los Requisitos documentales para este criterio:

REQUISITOS DOCUMENTALES	REQUISITOS
Copia de facturaciones y/o contratos y/o recepciones finales que avalen la experiencia requerida.	R1

ORDEN	OFERENTES	R1
1	CONSORCIO ATL BIO - ATL LOGISTICA S.A.	Cumple Fs. 302-313
2	CONSORCIO ATL BIO - BIOETHIC PHARMA S.A.	Cumple Fs. 314-316

ÍNDICE 1: Demostrar la experiencia en provisión de MEDICAMENTOS con facturaciones de venta, contratos y/o recepciones finales u otros documentos, por un monto equivalente al 25 % como mínimo del monto máximo ofertado en el presente procedimiento de contratación, de los tres últimos años 2021-2022-2023. Las sumatorias de las facturaciones deben alcanzar el porcentaje indicado, no será necesaria la presentación del porcentaje del monto establecido por cada año.

Abg. Norma Pool
Abogada Viceministre
AJ - DGGP - M.S.P. y B.S.

Lic. Ana Alonso
Comité Evaluación
DGGP - M.S.P. y B.S.

Dr. Oscar Sandoval

Oca. Fca. Amanda Ferro
Directora
Dirección del Programa de Atención Integral
a Personas con Enfermedades Lisosomales
D.G.P.S. - M.S.P. y B.S.

COMITÉ DE EVALUACIÓN – INFORME DE EVALUACIÓN

EMPRESAS	MONTO TOTAL OFERTADO	25 % COMO MINIMO DEL MONTO TOTAL OFERTADO	60% Y 40% DEL 25% MINIMO DEL MONTO TOTAL OFERTADO	EXPERIENCIA CON CONTRATOS EJECUTADOS Y FACTURACIONES	EXPERIENCIA DEMOSTRADA CON CONTRATOS/FACTURAS
CONSORCIO ATL BIO - ATL LOGISTICA S.A. - BIOETHIC PHARMA S.A.	1.324.814.400	331.203.600	198.722.160	51.166.238.942	CUMPLE
CONSORCIO ATL BIO - BIOETHIC PHARMA S.A.			132.481.440	24.436.815.120	

14. VERIFICACIÓN DE LA CAPACIDAD TÉCNICA Y CUMPLIMIENTO DE LAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

Que, de conformidad al Pliego de Bases y Condiciones, se procede a la evaluación de las Documentaciones Técnicas, en cumplimiento a la Ley 7021/22 de Suministro y Contrataciones Públicas. Asimismo, se estableció que a los efectos de su cumplimiento se utilizará el criterio de CUMPLE o NO CUMPLE, para la CONFORMIDAD DE LA OFERTA EVALUADA CON LAS BASES Y CONDICIONES, las cuales fueron objeto de verificación por la representación Técnica del Comité Evaluador, conforme al ANEXO III y al ámbito de su competencia. Se expone en el siguiente cuadro el resultado de análisis de la oferta presentada:

CONSORCIO ATL BIO						
Oferente	Ítem	Descripción	Atributos	Características	Capacidad técnica	EETT
CONSORCIO ATL BIO - ATL LOGISTICA S.A. - BIOETHIC PHARMA S.A.	1	ALGLUCOSIDASA ALFA POLVO PARA INYECTABLE	UNIDAD DE MEDIDA: UNIDAD PRESENTACION: VIAL	marca: MYOZYME fabricante: GENZYME IRELAND LIMITED procedencia: IRLANDA	Cumple	Cumple

Conforme a las Bases y Condiciones del llamado se procedió a verificar el cumplimiento de las capacidades técnicas determinándose que todos los oferentes en concurso cumplen con los requisitos del PBC.

15. RECOMENDACIONES DE LA COMISIÓN EVALUADORA

En base a las consideraciones expuestas en el presente informe y de conformidad al Artículo 55 de la Ley N° 7021/22 “De Suministro y Contrataciones Públicas” y reglamentaciones vigentes, el Comité de Evaluación de Ofertas, Sugiere y Recomienda:

- a) **ADJUDICAR** la presente licitación, en virtud a que las empresas oferentes cumplen con los requerimientos legales, económicos, técnicos y con las especificaciones técnicas solicitadas; conforme al siguiente detalle:

CONSORCIO ATL BIO									
Ítem	Código Catálogo	Descripción	Atributos	Cantidad Mínima	Cantidad Máxima	Características	Precio Unitario	Monto Total Mínimo	Monto Total Máximo
1	51181699-9988	ALGLUCOSIDASA ALFA POLVO PARA INYECTABLE	UNIDAD DE MEDIDA: UNIDAD PRESENTACION: VIAL	96	192	marca: MYOZYME fabricante: GENZYME IRELAND LIMITED procedencia: IRLANDA	6.900.075	662.407.200	1.324.814.400
Montos totales								662.407.200	1.324.814.400

MONTO TOTAL MINIMO: GUARANÍES SEISCIENTOS SESENTA Y DOS MILLONES CUATROCIENTOS SIETE MIL DOSCIENTOS.

MONTO TOTAL MAXIMO: GUARANÍES MIL TRESCIENTOS VEINTICUATRO MILLONES OCHOCIENTOS CATORCE MIL CUATROCIENTOS.

Este informe concluye en fecha 25 de abril del 2025.

ES NUESTRO INFORME.

Abg. Norma Pool
Abogada Encargada
AJ - DGAF - M.S.P. y B.S.

Lic. Ana Alonso
Comité de Evaluación
DGAF - M.S.P.

Qca. Fea. Amanda Ferro
Directora
Dirección del Programa de Atención Integral
a Personas con Enfermedades Lisosomales
D.G.P.S. - M.S.P. y B.S.

CUADRO COMPARATIVO DE OFERTAS

Licitación: 459132 - LPN N° 29/2025 "ADQUISICIÓN DE ALGLUCOSIDASA ALFA PARA EL PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL A PERSONAS CON ENFERMEDADES LISOSOMIALES DEL MSPYBS"

Item	Descripción	Marca	Procedencia	Precio Referencial	Cantidad	Precio Unitario (IVA Incluido)	Precio Total	%Var
1	Alglucosidasa Alfa Polvo para Inyectable	Myozyme	Genzyme Ireland Limited	6.900.075	mínimo: 96 máximo: 192	6.900.075	1.324.814.400	0

Total General Calculado: 1.324.814.400


Lic. Ana Alonzo
Comité de Evaluación
DGOIES - MSPBS


Qca. Fca. Amanda Ferro
Directora
Dirección del Programa de Atención Integral
a Personas con Enfermedades Lisosomiales
D.G.P.S. - M.S.P. y B.S.


Juan Sanabria

 MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL PARAGUAY PARAGUAY AMANDA FERRO MOTENONDEMA COMITÉ DE EVALUACION. DGGIES	
LPN N° 29/2025 "ADQUISICIÓN DE ALGLUCOSIDASA ALFA PARA EL PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL A PERSONAS CON ENFERMEDADES LISOSOMALES DEL MSPYBS". Convocatoria de la Licitación 459152	
Ley N° 7021/22.	
Fecha de Apertura: 09/04/2025 Designación: 26/03/2025 SIMESE N°: 159.459/2024 Memorando DOC-DLIC N°: 436/2025 Inicio y entrega de evaluación: 10/04/2025 - 23/04/2025	
OFERENTE : <u>CONSORCIO ATL BIO: Cumple con todos los requisitos documentales para la evaluación de las capacidades técnicas descriptas en el pliego de bases y condiciones, así como la muestra presentada. La muestra fue evaluada por la Dra. Amanda Ferro, Directora de Programa de atención integral a personas con enfermedades Lisosomales - Paipel</u>	
ITEMS OFERTADOS	ITEM 1
Detalle de los productos con las respectivas especificaciones técnicas: Concentración, Forma Farmaceutica, Presentación de Entrega	
MARCA:	ALGLUCOSIDASA ALFA
PROCEDECENCIA:	50 mg. POLVO PARA INYECTABLE
PRECIO OFERTADO:	MYOZYME
ACTA DE PRECIOS:	IRLANDA
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO :	6.900.075
FABRICANTE:	9-200.000
EVALUACION DE MUESTRA	SANOFI -AVENTIS PARAGUAY S.A
Requisito documental para evaluar la capacidad técnica	
Copia de la Resolución de Apertura vigente de la firma oferente, para fabricar, comercializar y/o importar Medicamentos, según corresponda, expedida por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.	CUMPLE PAG 326 BIOETHIC PHARMA S.A CUMPLE PAG 328-329 CONSORCIO ATL BIO
Si el oferente oferta productos de otra empresa (fabricantes nacionales, importadoras, fraccionadoras, distribuidoras), el oferente deberá de presentar copia de la Resolución de Apertura vigente, del poder dante, para fabricar, importar, representar, comercializar Medicamentos, según como corresponda, expedida por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.	CUMPLE PAG 330 SANOFI -AVENTIS PARAGUAY S.A
En caso de que la Resolución de Apertura se encuentre vencida, se deberá de acompañar constancia emitida por la DINAVISA de que el mismo se encuentra en trámite de renovación y que la empresa pueda seguir fabricando, importando, distribuyendo, comercializando, fraccionando, etc., según corresponda.	NO APLICA
Para productos importados biológicos.	


Oda. Fca. Amanda Ferro
Directora
Dirección del Programa de Atención Integral a Personas con Enfermedades Lisosomales
D.G.P.S. - M.S.P. y B.S.


Lic. Anibal Donzo
Comité de Evaluación

Además del Registro Sanitario emitido por DINAVISA, se debe presentar copia Legalizada y apostillada del Registro Sanitario u CLV u CPP vigente, emitido por la Agencia Reguladora de Medicamentos correspondiente al país de origen	LUMPLE PAG 331-MB CPP CUMPLE PAG 331-340
En caso de presentar documentación emitida por el fabricante con el link web oficial de algunas de las documentaciones citadas anteriormente el mismo debe de estar autenticado por escribano público.	NO APLICA
Copia Legalizada y consularizada y/o apostillada del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación vigente, emitido por la Agencia Reguladora de Medicamentos correspondiente al país de origen.	CUMPLE PAG 411-421 CERTIFICADO GMP GENZYME IRELAND LIMITED
En caso de presentar documentación emitida por el fabricante con el link web oficial de algunas de las documentaciones citadas anteriormente el mismo debe de estar autenticado por escribano público.	NO APLICA
Copia de Acta de fijación de precios de medicamentos emitida por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria con fecha anterior a la apertura de ofertas.	CUMPLE PAG 430
Por tratarse de un medicamento de características especiales y por el alto costo del mismo, se deberá presentar una Declaración Jurada donde la empresa se compromete a presentar la muestra en caso que la Comisión Evaluadora lo solicite.	CUMPLE PAG 431
Copia del certificado de Buenas Prácticas de Fabricación y/o almacenamiento de Medicamentos, según corresponda, del oferente, fabricante y/o distribuidor, emitida por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria, vigente durante toda la duración del contrato.	CUMPLE PAG 432 BPA Y D ATL LOGISTICA S.A CUMPLE PAG 433 BIOETHIC PHARMA S.A
Los oferentes que usufruían instalaciones de otra empresa deberán presentar además del contrato de alquiler vigente de o los depósitos de almacenamiento, copia del certificado de Buenas Prácticas de almacenamiento vigente de la empresa de la que el oferente usufructúa las instalaciones, el cual deberá mantener su vigencia durante toda la duración de contrato.	NO APLICA
AUTORIZACIÓN DEL FABRICANTE	
PARA PRODUCTOS IMPORTADOS	
a. Para Oferentes Representantes:	
i. Carta Poder vigente otorgada por el titular del producto debidamente legalizado y consularizado o apostillado, para comercializar el producto ofertado e inscripta en el Registro Público de Comercio.	NO APLICA
ii. En caso de que el titular del producto no sea el fabricante, se debe de presentar contrato/acuerdo de fabricación vigente entre el fabricante y el titular del producto debidamente legalizado y consularizado o apostillado.	NO APLICA
b. Para oferentes Distribuidores, se deberá de presentar carta poder vigente otorgada por el titular del producto al representante, debidamente legalizado y consularizado o apostillado, para comercializar el producto ofertado e inscripta en el Registro Público de Comercio, además se deberá de presentar copia de la Carta de autorización autenticada por escribano público otorgada por el representante al oferente (distribuidor) para ofertar y comercializar el producto, la cual debe de estar vigente.	CUMPLE PAG 422-429 GENZYME CORPORATION/SANOFI -AVENTIS PARAGUAY CUMPLE PAG 435 SANOFI -AVENTIS PARAGUAY/ CONSORCIO ATL
En caso de que el titular del producto no sea el fabricante, se debe de presentar contrato/ acuerdo de fabricación vigente entre el fabricante y el titular del producto debidamente legalizado y consularizado o apostillado.	NO APLICA
c. Para oferentes que son titulares del registro sanitario cuya fabricación del producto es tercerizada en el extranjero.	NO APLICA
i. En caso de que el contrato sea suscripto en el extranjero, se deberá presentar contrato/acuerdo de fabricación vigente, legalizado y consularizado o apostillado.	NO APLICA
	Oca. Pica. Amanda Ferro Directora de Atención Integral Dirección del Programa de Atención Integral a Personas con Enfermedades Lisosomales D.G.P.S. - M.S.P. y B.S.

Lic. Aldo Alonzo
Comisión Evaluadora

ii. En caso de que el contrato sea suscrito en el Paraguay se deberá presentar el contrato/acuerdo de fabricación vigente autenticado por escribano público, junto con la certificación de firma y una copia del poder donde la empresa elaboradora/productora autoriza al representante de la empresa a realizar dicho acto. Este documento debe de estar legalizado, consularizado o apostillado.	NO APLICA
iii. En caso de que el oferente no sea el titular del registro sanitario (distribuidor), se deberá de acreditar las cadenas de autorizaciones.	NO APLICA
PARA PRODUCTOS NACIONALES	
d. Para oferentes que son titulares del registro sanitario cuya fabricación del producto es tercerizada en el ámbito local, presentar copia del contrato/acuerdo de fabricación vigente autenticada por escribano Público.	NO APLICA
e. Para productos de Origen Nacional cuyo oferente no sea el fabricante ni titular del registro sanitario (Distribuidor), Copia de la Carta de autorización vigente otorgada por el titular del registro sanitario al oferente para ofertar y comercializar el producto autenticada por escribano Público. En caso de que el titular del registro sanitario no sea el fabricante se deberá de presentar copia del contrato/acuerdo de fabricación vigente autenticada por escribano Público. En caso de presentar documentación original se debe de presentar certificación de firma.	NO APLICA
Presentar Folletos, Catálogos, prospectos impresos descriptivos de los bienes propuestos en castellano del producto.	CUMPLE PAG 436-437
Todos los documentos deben de estar traducidos al español.	CUMPLE
Planilla de datos garantizados del ítem ofertado, en la que se deberá detallar todos los datos y especificaciones técnicas del producto ofertado, conforme al modelo adjunto.	CUMPLE PAG 438
Declaración jurada donde el oferente brinda la dirección oficial de correo electrónico en la que llegarán las Órdenes de Compra emitidas por la DGGIES.	CUMPLE PAG 439-440
Declaración Jurada del oferente donde manifiesta que asignará códigos de barras a los productos que le fueran adjudicados para su entrega en el Parque Sanitario de la DGGIES al momento de ser implementado y requerido por el MSPBS.	CUMPLE PAG 439-440
Declaración Jurada en la que el oferente declara que cuentan con equipos de refrigeración para almacenar a temperatura constante medicamentos que requieran de temperaturas de 2° a 8° refrigerados y con generadores propios para suministrar energía eléctrica en caso de cortes energéticos.	CUMPLE PAG 439-440


Qca. Fca. Abanda Ferro
 Directora
 Dirección del Programa de Atención Integral
 a Personas con Enfermedades Lisosomiales
 P.A.P.A. - M.S.P. y B.S.


Lic. Ana Dizonzo
 Comité de Evaluación
 DGGIES - MSPBS



**DIRECCIÓN GENERAL DE ADMINISTRACIÓN Y FINANZAS
COMITÉ DE EVALUACIÓN**

INFORME DE EVALUACIÓN FINANCIERA

**REF : REMISIÓN DE ANÁLISIS DE CAPACIDAD FINANCIERA Y EXPERIENCIA
REQUERIDA LPN N° 29/2025**

**ELABORADO POR: OSCAR JAVIER SANABRIA ZARACHO, MIEMBRO
COMITÉ DE EVALUACIÓN LPN N° 29/2025**

En el marco de la LPN N° 29/2025 "ADQUISICIÓN DE ALGLUCOSIDASA ALFA PARA EL PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL A PERSONAS CON ENFERMEDADES LISOSOMALES DEL MSPYBS" - ID N° 459.152, remito el informe financiero sobre las documentaciones presentadas por las firmas oferentes de la mencionada Licitación.

Al respecto remito adjunto los resultados arrojados según datos de las copias de Balances de los años 2021, 2022, 2023, respectivamente; y la experiencia requerida en concordancia con lo establecido en el Pliego de Bases y Condiciones.

1. ANÁLISIS DE CAPACIDAD FINANCIERA

Se verifica el cumplimiento de los Requisitos documentales para este criterio:

REQUISITOS DOCUMENTALES	REQUISITO
Balance General y Estado de Resultados de los años 2021-2022-2023 para contribuyente de IRE GENERAL	R1
Presentación del Formulario 501 de los años 2021-2022-2023 para los contribuyentes IRE SIMPLE	R2
Presentación del Formulario 515 para los años 2021-2022-2023 para los contribuyentes del IRP/ IRP-RSP.	R3
Para contribuyentes de IVA Gral.: Formularios IVA General de los años 2021-2022-2023	R4

	OFERENTES	R1	R2	R3	R4
1	CONSORCIO ATL BIO S.A - ATL LOGISTICA S.A	Cumple Fs 82-109	N/A	N/A	N/A
2	CONSORCIO ATL BIO S.A - BIOETHIC PHARMA S.A	Cumple Fs 118-140	N/A	N/A	N/A

El Comité de Evaluación procede a la elaboración del ANÁLISIS DE RATIOS FINANCIEROS de las Empresas Oferentes, a fin de determinar si las mismas cuentan con las calificaciones y la capacidad financiera necesaria para ejecutar contratos.

Para los consorcios: todos los integrantes deberán cumplir los índices financieros solicitados.

**DIRECCIÓN GENERAL DE ADMINISTRACIÓN Y FINANZAS
COMITÉ DE EVALUACIÓN**

CONSORCIO ATL BIO S.A

EMPRESA CONSORCIO ATL BIO S.A - ATL LOGISTICA S.A

INDICES FINANCIEROS		AÑO 2021		AÑO 2022		AÑO 2023		PROMEDIO	CALIFICACION
		MONTO G.	ÍNDICE	MONTO G.	ÍNDICE	MONTO G.	ÍNDICE		
RATIO DE LIQUEZ	ACTIVO CORRIENTE	20.086.675.878	1,00	22.607.330.534	1,13	35.189.735.793	1,14	1,09	CUMPLE
	PASIVO CORRIENTE	20.019.868.949		19.982.261.365		31.002.516.142			
ENDEUDAMIENTO	PASIVO TOTAL	68.401.174.250	0,72	59.068.350.338	0,63	64.637.883.645	0,61	0,65	CUMPLE
	ACTIVO TOTAL	94.559.343.226		94.267.458.882		106.066.814.808			
RENTABILIDAD	UTILIDAD D/IMPUESTOS	9.328.262.478	3,11	11.440.939.568	3,81	10.229.822.619	3,41	3,44	CUMPLE
	CAPITAL	3.000.000.000		3.000.000.000		3.000.000.000			

EMPRESA CONSORCIO ATL BIO S.A - BIOETHIC PHARMA S.A

INDICES FINANCIEROS		AÑO 2021		AÑO 2022		AÑO 2023		PROMEDIO	CALIFICACION
		MONTO G.	ÍNDICE	MONTO G.	ÍNDICE	MONTO G.	ÍNDICE		
RATIO DE LIQUEZ	ACTIVO CORRIENTE	51.480.081.006	2,30	112.094.019.559	1,70	160.845.003.051	1,54	1,85	CUMPLE
	PASIVO CORRIENTE	22.411.746.958		65.793.114.691		104.728.569.066			
ENDEUDAMIENTO	PASIVO TOTAL	22.411.746.958	0,40	65.793.114.691	0,56	104.728.569.066	0,62	0,53	CUMPLE
	ACTIVO TOTAL	55.424.499.334		117.316.543.424		169.390.014.520			
RENTABILIDAD	UTILIDAD D/IMPUESTOS	22.612.077.804	2,26	25.189.859.641	1,48	24.069.888.244	0,89	1,54	CUMPLE
	CAPITAL	10.000.000.000		17.000.000.000		27.000.000.000			

2. ANÁLISIS DE EXPERIENCIA REQUERIDA

Se verifica el cumplimiento de los Requisitos documentales para este criterio:

ÍNDICE: Demostrar la experiencia en provisión de MEDICAMENTOS con facturaciones de venta, contratos y/o recepciones finales u otros documentos, por un monto equivalente al 25 % como mínimo del monto máximo ofertado en el presente procedimiento de contratación, de los tres últimos años 2021-2022-2023. Las sumatorias de las facturaciones deben alcanzar el porcentaje indicado, no será necesaria la presentación del porcentaje del monto establecido por cada año

**DIRECCIÓN GENERAL DE ADMINISTRACIÓN Y FINANZAS
COMITÉ DE EVALUACIÓN**

Observación: Para los consorcios, todos los integrantes deberán cumplir los requisitos legales en su totalidad como ser obligaciones tributarias, laborales y de seguridad social, además deberá indicarse en la oferta cuál es la empresa líder del consorcio, quien deberá cumplir con al menos 60% de los criterios de calificación de experiencia y capacidad técnica, y el 40% restante lo cumplirán el o los demás integrantes del consorcio

REQUISITOS DOCUMENTALES	REQUISITO
1. Copia de facturaciones y/o contratos y/o recepciones finales que avalen la experiencia requerida.	R1

OFERENTE	EMPRESAS	R1
1	CONSORCIO ATL BIO S.A (ATL LOGISTICA S.A & BIOETHIC PHARMA S.A)	Cumple Fs 302-313
1	CONSORCIO ATL BIO S.A (BIOETHIC PHARMA S.A)	Cumple Fs 314-316

Conforme a la cantidad de Contratos y/o Facturaciones presentadas por la firma **CONSORCIO ATL BIO S.A**, se deja constancia que han sido analizadas parcialmente, hasta cubrir el monto, del monto mínimo requerido.

EMPRESA	MONTO TOTAL OFERTADO	25 % COMO MINIMO DEL MONTO TOTAL OFERTADO	60% Y 40% DEL 25% MINIMO DEL MONTO TOTAL OFERTADO	EXPERIENCIA CON CONTRATOS EJECUTADOS y FACTURACIONES	Experiencia demostrada con contratos/ facturas
CONSORCIO ATL BIO S.A (ATL LOGISTICA S.A - BIOETHIC PHARMA S.A)	1.324.814.400	331.203.600	198.722.160	51.166.238.942	CUMPLE
CONSORCIO ATL BIO S.A - BIOETHIC PHARMA S.A			132.481.440	24.436.815.120	

Atendiendo a la designación de un Asesor Financiero de la Dirección Financiera de la DGAF para este llamado **LPN N° 29/2025**, el análisis de referencia se limita única y exclusivamente a la capacidad financiera y de experiencia requerida en concordancia con lo establecido en el Pliego de Bases y Condiciones

Se remite el informe, para los fines pertinentes.

Atentamente.

Asunción, 15 de abril de 2025

NOTA DLIC N° 965 / 2025

SEÑORES

CONSORCIO ATL - BIO

Correo: paola.nacimiento@atllogistica.com.py

Presente

LPN N° 29/2025 - "ADQUISICIÓN DE ALGLUCOSIDASA ALFA PARA EL PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL A PERSONAS CON ENFERMEDADES LISOSOMALES DEL MSPYBS" – ID: 459.152.

Tenemos el agrado de dirigirnos a Usted, en el marco de la Evaluación de las Ofertas presentadas en el llamado de referencia, y atendiendo lo dispuesto en el Art 77° y 80° del Decreto N° 2264/24, a pedido del Comité de Evaluación de Ofertas, se solicita cuanto sigue:

- Para o-ferentes Distribuidores, se deberá de presentar carta poder vigente otorgada por el titular del producto al representante, debidamente legalizado y consularizado o apostillado, para comercializar el producto ofertado e inscripta en el Registro Público de Comercio, además se deberá de presentar copia de la Carta de autorización autenticada por escribano público otorgada por el representante al oferente (distribuidor) para ofertar y comercializar el producto, la cual debe de estar vigente.
- Presentar Folletos, Catálogos, prospectos impresos descriptivos de los bier es propuestos en castellano del producto.

La respuesta deberá ser remitida en formato digital al correo: secretaria.comite.mspbs.2025@gmail.com. El computo de los plazos será desde el día de la remisión, sin necesidad de acuse de recibo, y hasta 2 (dos) días hábiles. La documentación original deberá ser presentada a la Mesa de Entrada del Dpto. de Licitaciones. La falta de presentación de las documentaciones o aclaraciones requeridas se constituirá en un motivo de rechazo de la oferta.

Sin más que agregar, nos despedimos atentamente.

LIC. FABIAN ACUÑA, Jefe

Departamento de Licitaciones



LIC. LAURA OJEDA, Directora

Dirección Operativa de Contrataciones



Secretaria Comité de Evaluación MSPBS <secretaria.comite.mspbs.2025@gmail.com>

EVALUACION LPN 29/25 ID: 459.152

1 mensaje

Secretaria Comité de Evaluación MSPBS <secretaria.comite.mspbs.2025@gmail.com>

15 de abril de 2025,
10:23 a.m.

Para: paola.nacimiento@atllogistica.com.py

Remito nota, en el marco de la evaluación de ofertas del proceso de referencia.

Por favor, confirmar la recepción de este correo.

Se solicita que al momento de enviar la respuesta por este medio, en lo posible se de contestación a este mismo correo, o en todo caso, utilizar el mismo "Asunto" descrito en esta remisión.

Saludos cordiales.

 **NOTA DLIC N° 965 - CONSORCIO ATL BIO.pdf**
38K

CONSORCIO ATL BIO

Asunción, 15 de abril del 2025

Señor

Lic. Fabian Acuña

Jefe Departamento de Licitaciones

C.C. Señora

Lic. Laura Ojeda

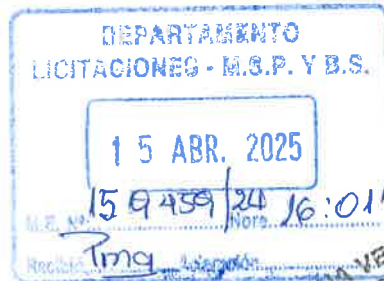
Directora Dirección Operativa de Contrataciones

Presentes:

Tengo el agrado de dirigirme a ustedes y por su intermedio a fin de dar acuse de la nota recibida en fecha 15/04/2025 por parte de DLIC N° 965/2025, con respecto en el marco de la LPN N° 29/2025 "ADQUISICION DE ALGLUCOSIDASA ALFA PARA EL PROGRAMA DE ATENCION INTEGRAL A PERSONAS CON ENFERMEDADES LISOSOMALES DEL MSPBC ID 459.152".

En tal sentido adjuntamos a esta presentación todos los documentos solicitados en vuestra nota a modo de dar cumplimiento y avanzar con la Licitacion supramencionada

Sin nada más que agregar, y aguardando una respuesta favorable me despido con la más alta consideración.



AGRIPIA VERA
Dpto. de Licitaciones
UDC N° 1 Nivel Central
DCDC - MSP y BS

Abog. Paolo Rivas

Apoderado

Consortio ATL - BIO
RUC: 80127147 - 9

ES COPIA DEL ORIGINAL

ANA MARIA DI MARTINO DE DAM
NOTARÍA PÚBLICA
Cédula N° 72
Paraguay, 1987 c/ Tte. Paríba
Tel: 223.12.12 - Cel: 9857.12.074
Asunción - Paraguay

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

Venta bajo receta profesional

En Paraguay:
Edificio SkyPark, Av. Aviadores del Chaco N° 2581, Torre 21, Piso 13, Asunción,. Paraguay
Dir. Téc: Q.F. Jefferson L. Garbin - Reg. Profesional N° 4.372
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Reg. San. DINA VISA N°: MB-000017-02
Venta bajo receta

MYOZYME es marca registrada de Genzyme Corporation

REFERENCIA:

Ref.: CCDS 12124 AbrAgo-243 (CCDS v121)

Fecha de última revisión: Octubre 2023 11/04/2024

FECHA DE REVISIÓN LOCAL:

20/06/2024

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL



sanofi

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Prospecto: información para el paciente

Myozyme 50 mg polvo para solución inyectable Alglucosidasa alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Myozyme® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Myozyme®
3. Cómo usar Myozyme®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Myozyme®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Myozyme® y para qué se utiliza

Myozyme® se utiliza para el tratamiento de adultos, niños y adolescentes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe.

Las personas con enfermedad de Pompe tienen niveles bajos de una enzima denominada alfa-glucosidasa ácida (maltasa ácida). Esta enzima ayuda al organismo a controlar los niveles de glucógeno (un tipo de hidrato de carbono). El glucógeno proporciona energía al organismo, pero en la enfermedad de Pompe los niveles de glucógeno pueden llegar a ser demasiado altos.

Myozyme contiene una enzima artificial denominada alglucosidasa alfa que puede sustituir a la enzima natural que falta en la enfermedad de Pompe (maltasa ácida).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Myozyme®

No use Myozyme®:

- si ha experimentado reacciones alérgicas (hipersensibilidad) potencialmente mortales a la alglucosidasa alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) y si una nueva administración del medicamento no fue exitosa. Los síntomas de reacciones alérgicas potencialmente mortales incluyen, entre otros, baja presión arterial, frecuencia cardíaca muy rápida, dificultad para respirar, vómitos, hinchazón facial, urticaria o erupciones.

Advertencias y precauciones

- Si le están tratando con Myozyme® podría experimentar una reacción asociada a la infusión mientras le están administrando el medicamento o durante las horas después de la infusión. Dicha reacción consta de distintos síntomas como baja presión arterial, malestar torácico, opresión en la garganta, hinchazón facial, de los labios o la lengua (angioedema), urticaria,

sanofi**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

mareos, erupciones, prurito en la piel, náuseas, vómitos, tos y broncoespasmo (ver sección 4 para una visión general de todas las reacciones asociadas a la infusión). La reacción asociada a la infusión a veces, puede llegar a ser muy grave. Si experimenta una reacción como esta, debe **avisar a su médico inmediatamente**. Puede que necesite la administración de medicamentos previos al tratamiento para prevenir una reacción alérgica (p. ej., antihistamínicos y/o corticoesteroides) o para reducir la fiebre (antipiréticos).

- En los estudios, los médicos han utilizado medicamentos para suprimir el sistema inmunitario y reducir la producción de anticuerpos. Dado que usted tiene la enfermedad de Pompe, existe el riesgo de que adquiera una infección grave de las vías respiratorias o los pulmones. El uso de estos medicamentos para suprimir el sistema inmunitario puede aumentar todavía más este riesgo.
- Si observa lesiones ulcerosas grave en la piel, póngase en contacto con su médico. Si observa hinchazón de las extremidades inferiores o hinchazón generalizada, póngase en contacto con su médico. Éste debería considerar la suspensión del tratamiento con Myozyme® e iniciar un tratamiento médico adecuado. Su médico debería valorar los beneficios y riesgos de reiniciar el tratamiento con Myozyme®.

Uso de Myozyme® con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Hay experiencia limitada sobre el uso de Myozyme® en mujeres embarazadas. Myozyme se puede encontrar en la leche materna. La continuidad del tratamiento de la enfermedad de Pompe durante el embarazo y la lactancia debe individualizarse. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Tenga cuidado si conduce o utiliza herramientas o máquinas justo después de la perfusión de Myozyme®, dado que puede experimentar mareos, somnolencia, temblores y/o presión arterial baja.

3. Cómo usar Myozyme®

Myozyme® sólo debe utilizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe.

La dosis que debe recibir varía en función de su peso corporal. La dosis recomendada de Myozyme® es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada 2 semanas.

Uso en niños y adolescentes

La dosis recomendada de Myozyme® en niños y adolescentes es la misma que en los adultos

Instrucciones para un uso adecuado

Myozyme® se administra a través de un goteo en una vena (mediante perfusión intravenosa). Este medicamento se proporciona en forma de polvo que debe mezclarse con agua estéril antes de su administración.

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL

ANA MARIA DI MARTINO DE DAVILA
NOTARIO PUBLICO
Registro N° 77
Paraguay 1333 e Tte. Paróna
Tel: 634 1411 - Cel: 9822 163098
Asunción - Paraguay

sanofi

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Si usa más Myozyme® del que debe

Si se le administra Myozyme a una dosis o velocidad de infusión superior a la recomendada, puede experimentar reacciones asociadas a la infusión. Tal reacción puede incluir síntomas como fiebre, escalofríos, malestar en el pecho, mareos, sensación de debilidad, fatiga, malestar, dolor de cabeza, dolor, aumento o disminución de la presión arterial, dificultad para respirar, vómitos, aumento del ritmo cardíaco, palpitaciones. Si experimenta una reacción como esta, debe informar a su médico inmediatamente (ver sección 2). Se reducirá la velocidad de su infusión o se interrumpirá la infusión y, según corresponda, puede recibir el tratamiento adecuado.

Infusión domiciliaria

Su médico puede considerar la posibilidad de que usted puede recibir la perfusión infusión domiciliaria de Myozyme® si es seguro y conveniente hacerlo. Si sufre algún efecto adverso durante la perfusión de Myozyme®, el personal encargado de la perfusión infusión domiciliaria debe interrumpirla inmediatamente y, si es necesario, comunicarse con el medico tratante e iniciar el tratamiento médico adecuado.

Si olvidó usar Myozyme®

Si ha olvidado una infusión, póngase en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos se han observado, principalmente en el momento en el que los pacientes estaban recibiendo el medicamento o poco después ("efectos asociados a la infusión"). Algunos de estos efectos adversos relacionados con la infusión fueron graves o potencialmente mortales. En algunos pacientes se han observado reacciones potencialmente mortales, como reacciones alérgicas muy graves generalizadas y shock anafiláctico. Entre los síntomas de dichas reacciones se incluyen presión arterial baja, frecuencia cardíaca muy rápida, dificultad para respirar, vómitos, hinchazón de cara, labios o lengua, urticaria o erupciones. Algunos pacientes han experimentado efectos adversos relacionados con la perfusión en forma de síntomas pseudo gripales, que duraron unos pocos días tras finalizar la perfusión.

Si experimenta una reacción de este tipo, **avise a su médico inmediatamente**. Puede que necesite la administración de medicamentos previo al tratamiento para prevenir una reacción alérgica (p. ej., antihistamínicos y/o corticoesteroides) o para reducir la fiebre (antipiréticos).

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 cada 10 personas

- Urticaria
- Erupción cutánea
- Frecuencia cardíaca aumentada
- Rubor facial
- Fiebre o temperatura corporal elevada
- Tos
- Frecuencia respiratoria aumentada
- Vómitos
- Bajo nivel de oxígeno en sangre

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 cada 10 personas

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL

ANA MARIA DI MARTINO DE DAVILA
NOTARÍA PÚBLICA
Cédula N° 77
Paraguay 1351 o Tto. Parícuta
Tels: 4961 51 - Cel: 9857-163076
Asunción - Paraguay

sanofi

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Palidez
- Presión sanguínea alta o aumentada
- Coloración azulada de la piel
- Escalofríos
- Agitación
- Temblores
- Cefalea
- Hormigueo
- Dolor o reacción local en el sitio del goteo
- Mareos
- Irritabilidad
- Prurito en la piel
- Arcadas
- Hinchazón de la cara, hinchazón de garganta o hinchazón combinada grave de cara, garganta o lengua debido a una reacción alérgica grave
- Hinchazón de brazos y piernas
- Náuseas
- Malestar torácico
- Opresión en la garganta
- Diarrea
- Cansancio
- Dolor muscular
- Espasmos musculares
- Lesiones ulcerosas graves de la piel
- Enrojecimiento de la piel
- Sensación de calor

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Hinchazón alrededor de los ojos
- Respiración ruidosa, incluidas sibilancias
- Dificultad para respirar (incluida la disnea)
- Extremidades frías (manos y pies)
- Presión arterial baja
- Vasoespasmo (Estrechamiento de los vasos sanguíneos que causa una disminución de la circulación sanguínea)
- Broncoespasmo: Constricción repentina de la luz bronquial que causa una disminución del aire que entra y sale de los pulmones)
- Sensación de calor
- Somnolencia
- Aumento de la sudoración
- Lagrimeo
- Decoloración azulada-roja de la piel con un patrón reticular característico
- Inquietud
- Irritación de garganta
- Frecuencia cardíaca disminuida
- Paro cardíaco
- Dolor en el pecho (no en el corazón)

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL

ANA MARIA DI MARTINO DE DAVILA
NOTARIA PUBLICA
Registro N° 79
Paseo de la Independencia 1300 c/ Tte. Parilla
Tel.: 435 1244 - Cel.: 9800 463076
Asunción - Paraguay

sanofi

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Irritación conjuntival
- Edema de párpados
- Dolor abdominal
- Dolor articular
- Apneas (Paro temporal o corte repentino de la respiración)
- Pérdida de proteínas en la orina
- Síndrome refrótico: hinchazón de las extremidades inferiores, hinchazón generalizada y pérdida de proteínas en la orina.
- Hinchazón y engrosamiento de la piel en el lugar de la perfusión en caso de extravasación del medicamento fuera de los vasos sanguíneos
- Prurito en el sitio de la infusión
- Desmayo o Desfallecimiento de rápida recuperación (sincope)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

En Argentina:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Departamento Médico de Genzyme de Argentina S.A. (011) 4732-5000 o en su defecto con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6656/2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

En Uruguay:

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o Contactar al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT): Hospital de Clínicas, Avenida Italia s/n Piso 7. TEL: (02) 1722.

En Paraguay:

En caso de sobredosis, favor de concurrir al Centro de Toxicología Emergencias Médicas. Av. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelos. TEL: 204-800.

5. Conservación de Myozyme®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el vial.

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.

Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas, si se mantiene a una temperatura de entre 2°C y 8°C y se conserva en un lugar protegido de la luz. No congelar ni agitar.

6. Contenido del envase e información adicional

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL



sanofi

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Composición de Myozyme®

- El principio activo es alglucosidasa alfa. Un vial contiene 50 mg de alglucosidasa alfa. Después de la reconstitución, la solución contiene 5 mg de alglucosidasa alfa por ml y después de la dilución, la concentración varía desde 0,5 mg hasta 4 mg/ml.
- Los demás componentes son:
 - Manitol (E421)
 - dihidrógeno fosfato sódico monohidratado (E339)
 - fosfato disódico heptahidratado (E339)
 - polisorbato 80 (E433)

Aspecto de Myozyme® y contenido del envase

Myozyme® es un polvo para solución inyectable en un vial (50 mg/vial). Cada envase contiene 1 vial.

El polvo es de color blanco o blanquecino. Después de la reconstitución, la solución es transparente, de incolora a amarillo pálido y puede contener partículas. La solución reconstituída debe diluirse posteriormente.

Fabricado por:

Genzyme Ireland Ltd.
Waterford, Ireland
Industria Irlandesa

En Argentina:

Importado por:
Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4732-5000

www.sanofi.com.ar

Dir. Técnica: M. Pilar Barrera, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, certificado N° 54372.

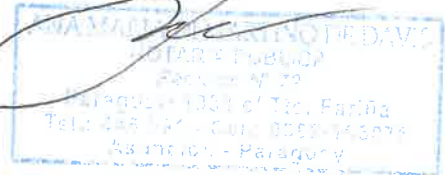
Venta bajo receta archivada

“Patient Support & Services es un programa de soporte a pacientes de Genzyme de Argentina S.A. dirigido a quienes han recibido prescripción médica de Myozyme por parte de su médico tratante y al que los pacientes adhieren voluntariamente.

Este Programa tiene como finalidad brindar acompañamiento a los pacientes en su enfermedad y tratamiento; poner a su disposición y alcance material educativo para su autocuidado; y agregar valor para lograr una adecuada adherencia a su tratamiento con el fin de mejorar su calidad de vida”.

Contáctanos a través de la siguiente dirección de mail: soportepacientes@sanofi.com

ES COPIA DEL DEL ORIGINAL



sanofi

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

En Uruguay:

Importado y distribuido por:

Sanofi-Aventis Uruguay S.A.

Dr. Héctor Miranda 2361 oficina 1001

D.T.: Q.F. María José Bocage

Ley 15443

Reg. M.S.P. N° 45692

Venta bajo receta profesional

En Paraguay:

Sanofi-Aventis Paraguay S.A.

Edificio SkyPark, Av. Aviadores del Chaco N° 2581, Torre 21, Piso 13, Asunción, Paraguay.

Dir. Téc: Q.F. Jefferson L. Garbin - Reg. Profesional N° 4.372

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Reg. San. DINA VISA N°: MB-000017-02.

Venta bajo receta

MYOZYME es marca registrada de Genzyme Corporation

REFERENCIA:

Ref.: CCDS 12124 AbrAgo-243 (CCDS v121)

Fecha de última revisión: Octubre 202311/Abr/2024

FECHA DE REVISIÓN LOCAL:

20/06/2024



The State of Maryland

Office of the Secretary of State

This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

This Apostille does not certify the content of the document for which it is issued.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by **Karen A. Bushell**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Montgomery County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Montgomery County**

Certified

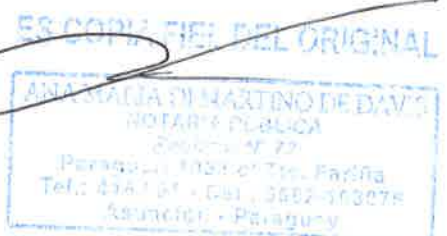
5. at Annapolis, Maryland
6. the **9th day of January, 2024**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. **No. 670835**
9. Seal

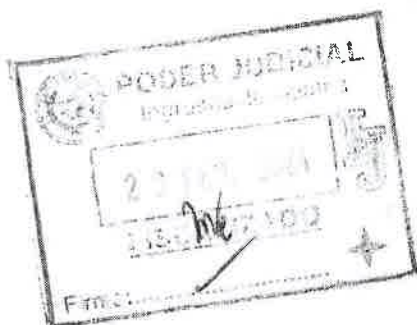


10. Signature

Susan C. Lee

Secretary of State





ES COPIA DEL DEL ORIGINAL



State of Maryland, Montgomery County, Sct.

I, **KAREN A. BUSHELL** , Clerk of the Circuit Court for Montgomery County, Maryland, a court of record, do hereby certify that **Dinna Kencanasari** was a commissioned/appointed and qualified Notary Public commencing on April 22, 2022.

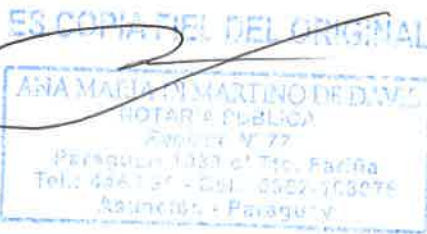


In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the Court January 5, 2024.

Karen A. Bushell

KAREN A. BUSHELL

Karen A. Bushell, Clerk
Circuit Court for Montgomery County, Maryland

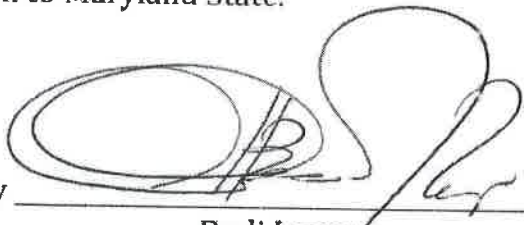


MARYLAND NOTARIAL CERTIFICATION

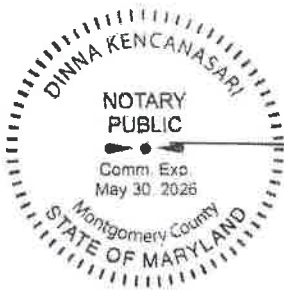
State of Maryland

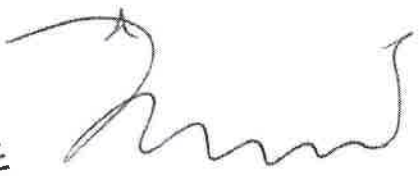
County of Montgomery

I, Budi Isyono, hereby certify that the attached document is satisfactory to the best of my knowledge and belief for submission to Maryland State.

Signatory 
Budi Isyono
(WCS authorized representative)

SWORN TO AND SUBSCRIBED before me, a notary public for the State of Maryland,
this 04th day of January 2024

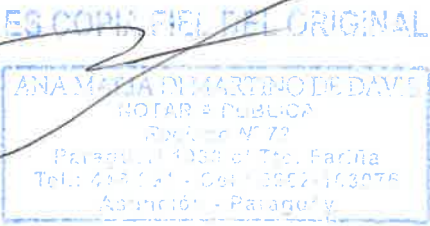



Signature of notarial officer

DINNA KENCANASARI

Notary public, State of Maryland

My Commission Expires May 30, 2026





PODER DE REPRESENTACION / POWER OF ATTORNEY

EEJU, Diciembre de 2023

EEUU, December 2023.

La que suscribe, Ancrea Doyle, representando la empresa Genzyme Corporación, una empresa del Grupo Sanofi, domiciliada en 450 Water Street Cambridge, MA 02141, Estados Unidos de América, otorga este Poder a:

The undersigned, Andrea Doyle, representing the company Genzyme Corporation, a company of the Sanofi Group, domiciled at 450 Water Street Cambridge, MA 02141, United States of America, hereby authorizes:

SANOFI-AVENTIS Paraguay S.A. **Asunción, Paraguay**

Para que gestione las diligencias administrativas requeridas para fines de obtener el registro sanitario, a nombre de Sanofi- Aventis Paraguay S.A. y a fin de que ésta última pueda registrar o renovar, importar, distribuir, acondicionar, promover, vender y participar o otorgar la autorización a un tercero para la participación en licitaciones del Seguro Social o cualquier entidad pública o privada en Paraguay para los siguientes productos y sitios de fabricación:

To manage the administrative work required for the purpose of obtaining health registry on behalf of Sanofi-Aventis Paraguay S.A. so that the latter can register or renew, import, distribute, package, promote, sell, and participate or grant the authorization to a third party for the participation in tenders from Social Security or any public or private entity in Paraguay for the following products and manufacturing sites:

Productos/Products:

Aldu-azyme® - Cerezyme® - Fabrazyme® 5 mg - Fabrazyme® 35 mg - Myozyme® - Nexvazyme® - Lemtrada®

Sitios de Fabricación / Manufacturing Sites:

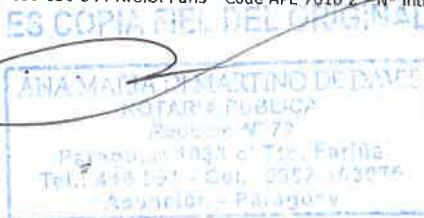
BicMarin Pharmaceutical Inc. - Estados Unidos; Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Alemania; Jubilant HollisterStier LLC - Estados Unidos; Genzyme Corporation - Northborough - Estados Unidos; Lonza Biologics Inc. - Estados Unidos; Genzyme Corporation - Allstone - Estados Unidos; Genzyme Ireland Ltd - Irlanda; Genzyme Corporation - Framingham - Estados Unidos; Genzyme Ltd. - Haverhill - Reino Unido; Euroapi UK Limited - Haverhill - Reino Unido; Resilience Boston, Inc. - Allston - Estados Unidos; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - Alemania; Genzyme Flanders BVBA Ciplustnat 8, Geel - Bélgica

El presente poder de representación es válido desde la fecha de su firma, su eventual renovación o retiro.

This power of attorney is valid from the date of signature, renewal, or withdrawal.

Andrea Doyle

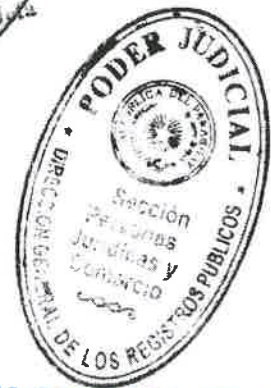
North America Head/Global Regulatory Affairs/Genzyme Corporation
Gerente de Norteamérica/ Asuntos Regulatorios Globales/ Corporación Genzyme



1 6138 contratos 112
13612263 22-02-2024

César A. Falcón
ESC. Y N.P.
D.G.R.P.

Abog. Marysol Corrales
Jura



ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL
ANA MARIA DI MARTINO DE DAVIS
NOTARIA PUBLICA
Paraguay, 1000 de Tr. Parana
Tel.: 416 141 - Cel. 999 163074
Asunción - Paraguay



STATE OF NEW JERSEY)

COUNTY OF SOMERSET)

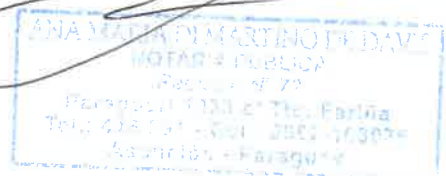
ss.

I, Charlene Kugler, a notary public in the State of New Jersey, certify that on May 13, 2024 ANDREA NOYKE appeared before me and acknowledged under oath, to my satisfaction, that he/she signed the foregoing document as an authorized signatory of GENZYME CORPORATION (the "Corporation"), and that the foregoing document was executed and made by the Corporation as the voluntary act and deed of the Corporation.

Charlene Kugler



ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL



54, rue La Boétie, 75414 Paris Cedex 8, France - Tél. : +33 (0)1.53.77.40.00 - Fax : +33 (0)1.53.77.41.33 - www.sanofi.com

SANOFI-AVENTIS GROUPE - Siège social : 54 rue la Boétie, 75008 Paris, France - S.A. au capital de 76 493 456 € - 403 335 938 R.C.S. Paris - Code APE 7010 Z - N° Intracommunautaire : FR 47403335938

86641 PARAG 01-04-24



W92977, Sanofi US

CHARLENE KUOLER
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 12/31/24

ES COPIA DEL DEL ORIGINAL

ANNA MARIA DE MARTINO DE DAVIS
NOTARY PUBLICA
Paraguay N° 77
Paraguay 1133 y Tte. Francia
Tel: 454 124 - Cel: 9992-143079
Asunción - Paraguay

CASTELLANO
INGLES
ALEMAN

ESTUDIO DE TRADUCCIONES
SAMSON & HIJOS

FRANK MIGUEL SAMSON
JORGE SAMSON MUIÑOZ
LORENA SAMSON MUIÑOZ
Traductores Públicos Matriculados
Ayolas 451, Ofic. 95 Asunción - Paraguay

FRANCES
PORTUGUES
ITALIANO

TRADUCCION

595-21 449 589 Cel: 0971 960 035
e-mail: samsonhfm@yahoo.com
lorenasamson04@hotmail.com

(Sello)

ESTADO DE MARYLAND

Oficina de la Secretaria de Estado

La presente Apostilla no es válida para uso en cualquier lugar dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.

Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual ha sido emitida.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por: Karen A. Bushell
3. actuante en calidad de: Secretaria del Tribunal de Circuito para el Condado de Montgomery
4. lleva el sello de: Tribunal de Circuito para el Condado de Montgomery
Certificado
5. en: Annapolis, Maryland
6. el: 9 de Enero de 2024
7. por: Secretaria de Estado de Maryland
8. N° 670835
9. Sello:
(Sello de la Secretaria de Estado)
10. Firma:
(Fdo.): Susan C. Lee
Secretaria de Estado



Estado de Maryland, Condado de Montgomery.

Yo, **Karen A. Bushell**, Secretaria del Tribunal de Circuito para el Condado de Montgomery, Maryland, un tribunal de registro, por este instrumento certifico que **Diinna Kencanasari** era una Escribana Pública habilitada/designada y calificada, comenzando su habilitación el día 22 de Abril de 2022.

En testimonio de lo cual, he estampado al presente mi firma y aplicado el sello del Tribunal el 5 de Enero de 2024.

(Sello a troquel con oblea)

(Fdo.): Karen A. Bushell
Karen A. Bushell, Secretaria
Tribunal de Circuito para el Condado de Montgomery,
Maryland

CERTIFICACION NOTARIAL DE MARYLAND

Estado de Maryland

Condado de Montgomery

Yo, Budi Isyono, mediante el presente instrumento certifico que el documento anexo es satisfactorio a mi mejor saber y entender para presentación en el Estado de Maryland.

Firmante: Ilegible
Budi Isyono
(Representante autorizado de WCS)



Suscripto bajo juramento ante mí, una Escribana Pública para el Estado de Maryland, el día 04 de Enero de 2024.

(Fdo.): Ilegible
DINNA KENCANASARI
Escribana Pública, Estado de Maryland
Mi habilitación expira el 30 de Mayo de 2026

(Sello):
“DINNA KENCANASARI – ESCRIBANA PUBLICA – Condado de Montgomery, ESTADO DE MARYLAND - Habilitación con expiración el 30 de Mayo de 2026”.-

Sanofi

(Poder de Representación redactado en idiomas español e inglés)

**ESTADO DE NEW JERSEY
CONDADO DE SOMERSET**

Yo, Charlene Kugler, una Escribana Pública en el Estado de New Jersey, certifico que el día 03 de Enero de 2024 compareció ANDREA DOYLE ante mí y reconoció bajo juramento, a mi satisfacción, que suscribió el documento que antecede en calidad de autorizada de Genzyme Corporation (la “Sociedad”) y que dicho documento ha sido otorgado y realizado por la Sociedad como un acto de su libre voluntad.

(Fdo.): Charlene Kugler
(Sello):
CHARLENE KUGLER – ESCRIBANA PUBLICA DE NEW JERSEY – Mi habilitación expira el 22/1/2025”.-

Yo, el suscripto, declaro bajo fe de juramento, que la presente es una traducción fiel y correcta al español, de LAS PARTES PERTINENTES en idioma inglés, constantes en un instrumento bilingüe, que al efecto tuve a la vista y al cual me remito.- DOY FE con mi firma y sello, en la Ciudad de Asunción, Capital de la Rca. del Paraguay, a los 13 días del mes de Febrero de 2024.





CORTE SUPREMA DE JUSTICIA

INGRESOS JUDICIALES

R-U-C-: 80005191-2



38999196

LIQUIDACION DE INSCRIPCIONES

38999196B

Identificación del profesional interviniente

Doc. Identidad o Matrícula o RUC

L LA IRECHI BALLASCH GUERRA

595318

Actuantes, solicitantes o contratantes

Nombres y Apellidos

Doc. Identidad o Matrícula o RUC

SANOFI AVENTIS PY S.A.

80035574-1

Detalles

Nº	Protocolo	Fecha documento
1		01/12/2023
Hoja de Seguridad		Avaluacion fiscal
Conceptos	Monto Imponible	Moneda Cambio Cantidad Monto
Poder (General-Especial-Extranjero)	41,236	1 1 41,236
T.E. 50% Jornal Mínimo - Ley 118/91	51,546	GS 1 1 51,546
TOTAL A PAGAR		92,782

Son guaraníes (en letras) noventa y dos mil setecientos ochenta y dos

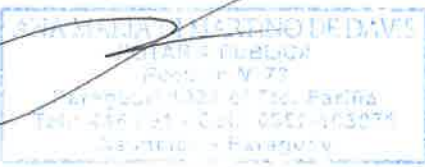
Por la presente, declaro bajo fe de juramento que toda la información suministrada precedentemente se ajusta a la verdad, es correcta y completa. La misma tiene carácter de Declaración Jurada, por lo que de ser falsa tengo conocimiento y asumo las consecuencias legales que ello implica (Art. 243 del Código Penal Paraguayo, pena privativa de la libertad hasta 5 años).

Fecha de GENERACIÓN de la LIQUIDACIÓN 22/02/2024

Fecha de VENCIMIENTO de la LIQUIDACIÓN 27/02/2024

Señor contribuyente, esta liquidación tiene una validez de 72 horas, si en ese periodo no realizó el pago de la misma, será necesaria la confección de una nueva liquidación. Le recordamos que los pagos a través de ventanillas de Bancos o Bocas de Cobranzas tienen una comisión bancaria de hasta Gs. 4.400 IVA Incluido. Los pagos por medio del Home Banking son sin costo para los clientes del banco.

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL



2008



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

MYOZYME 50 mg

ALGLUCOSIDASA ALFA

Polvo para solución inyectable.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 50 mg contiene polvo estéril liofilizado:

Principio activo: 52,5 mg de alglucosidasa alfa*

Excipientes: polisorbato 80 0,5 mg, manitol 210 mg, fosfato de sodio monobásico monohidrato 31,2 mg y fosfato de sodio dibásico heptahidratado 9,9 mg.

* Después de la reconstitución, la solución contiene 5 mg de alglucosidasa alfa/ml y después de la dilución, la concentración varía de 0,5 mg a 4 mg/ml.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Infusión intravenosa (IV).

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

INDICACIONES

MYOZYME está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (déficit de α -glucosidasa ácida).

Myozyme está indicado para pacientes adultos y pediátricos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad (reacción anafiláctica), potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes, cuando la reexposición no sea eficaz. (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**)

ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad/ Reacciones anafiláticas

Se han notificado reacciones anafiláticas graves y potencialmente mortales, incluyendo shock anafiláctico, en pacientes con enfermedad infantil o de aparición tardía durante las infusiones de MYOZYME® (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Dada la posibilidad de aparición de reacciones graves asociadas con la infusión, se debe disponer de medidas de apoyo médicas adecuadas, como un equipo de reanimación cardiopulmonar, al administrar MYOZYME®. Si se presentan reacciones anafiláticas o de hipersensibilidad graves, debe considerarse la inmediata interrupción de la infusión de MYOZYME® y se iniciará un tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse los protocolos clínicos actuales para el tratamiento de urgencia de las reacciones anafiláticas.

Reacciones asociadas a la infusión (IARs)

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con MYOZYME® en ensayos clínicos de la enfermedad de Pompe infantil y el 28% de los pacientes tratados con MYOZYME® en un ensayo clínico de enfermedad de Pompe de inicio tardío desarrollaron reacciones asociadas a la infusión. Las reacciones asociadas a la infusión se definen como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante la infusión o durante las horas siguientes a la misma. Algunas reacciones fueron graves (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En los pacientes con enfermedad infantil tratados con una dosis mayor (40 mg/kg), se observó una tendencia a experimentar más síntomas al desarrollar reacciones asociadas a la infusión. Los pacientes

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL



sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

con enfermedad infantil que desarrollan títulos altos de anticuerpos parecen tener mayor riesgo de desarrollar, más frecuentemente, reacciones asociadas a la infusión. Los pacientes con una enfermedad grave (por ejemplo, neumonía, septicemia) en el momento de la infusión de MYOZYME® parecen presentar un mayor riesgo de desarrollar reacciones asociadas a la infusión. Se debe considerar detenidamente el estado clínico del paciente antes de la administración de MYOZYME®. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados y deben notificarse a Genzyme todos los casos de reacciones asociadas a la infusión, reacciones de tipo diferido y posibles reacciones inmunitarias.

Los pacientes que han sufrido reacciones asociadas a la infusión (y, en particular, reacciones anafilácticas) deben tratarse con precaución al volver a administrar MYOZYME® (ver **CONTRAINDICACIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**). Los efectos leves y transitorios pueden no requerir tratamiento médico o interrupción de la infusión. La mayoría de las reacciones asociadas con la infusión se han logrado controlar mediante la reducción de la velocidad de infusión, la interrupción temporal de la misma o el pretratamiento, generalmente con antihistamínicos orales, antipiréticos y/o corticosteroides. Las reacciones asociadas a la infusión pueden producirse en cualquier momento durante la administración de MYOZYME®, en general hasta 2 horas después, y con mayor probabilidad, con velocidades de infusión altas.

Los pacientes con un estado avanzado de la enfermedad de Pompe pueden tener la función respiratoria y cardíaca comprometida, lo que puede predisponerles a un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves de reacciones asociadas con la infusión. Por tanto, se debe vigilar estrechamente a estos pacientes durante la administración de MYOZYME®.

PRECAUCIONES

Inmunogenicidad

Se ha evaluado el efecto de la formación de anticuerpos IgG sobre la seguridad y eficacia en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización. En los ensayos clínicos, la mayoría de pacientes desarrollaron anticuerpos de IgG a la α -glucosidasa y la seroconversión humana, generalmente en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto, el desarrollo de anticuerpos IgG se espera que se produzca en la mayoría de los pacientes tratados con MYOZYME®. En general, no se observó una correlación entre la aparición de las reacciones asociadas a la infusión y el tiempo de formación de anticuerpos IgG. Las RAPs pueden ocurrir en todos los niveles de anticuerpos, pero se observó una tendencia a RAPs más frecuentes con niveles más altos de anticuerpos IgG. El impacto clínico sobre la eficacia es multifactorial, pero el desarrollo de niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG es un factor contribuyente.

Con respecto a la enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD, por sus siglas en inglés), se observó una tendencia en los pacientes tratados con una dosis más alta (40 mg/kg) a desarrollar niveles más altos de anticuerpos IgG. Además, se ha demostrado que el estado del material inmunológico con reactividad cruzada (*Cross Reactive Immunologic Material*, CRIM) está asociado con la inmunogenicidad y las respuestas de los pacientes a las terapias enzimáticas de sustitución. El estado CRIM negativo, que indica que no se detecta ninguna enzima endógena, es un factor de riesgo para desarrollar niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG. Este riesgo es mayor entre los pacientes CRIM negativos frente a los pacientes CRIM positivos y es un factor que contribuye a un resultado pobre. No obstante, también se han observado niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG en un número limitado de pacientes CRIM positivos, generalmente con niveles de enzima endógena muy bajos.

Con respecto a los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD, por sus siglas en inglés), la mayoría mostró niveles de anticuerpos que se estabilizaron o disminuyeron con el tiempo. El desarrollo de niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG es poco frecuente en pacientes con LOPD. Por tanto, el impacto de los anticuerpos IgG es más limitado para los pacientes con LOPD.

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

Los niveles de anticuerpos IgG se deben controlar según el fenotipo clínico. Es altamente recomendable la recogida de muestra de suero basal antes de la primera perfusión. Para los pacientes con IOPD, se sugiere control regular durante el primer año de tratamiento (ejemplo: cada 3 meses) y seguimiento posterior según los resultados clínicos y el nivel de anticuerpos. Para los pacientes con LOPD, se debe evaluar el desarrollo de anticuerpos en un plazo de 6 meses y realizar un seguimiento posterior cuando esté clínicamente justificado en función de consideraciones de seguridad y eficacia.

En los pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad también se pueden analizar los niveles de anticuerpos IgE frente a alglucosidasa alfa y de otros mediadores de la anafilaxia. Los pacientes que desarrollan anticuerpos IgE frente a MYOZYME® parecen tener mayor riesgo de aparición de reacciones asociadas a la infusión cuando se vuelve a administrar MYOZYME® (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En consecuencia, estos pacientes deben ser controlados más estrechamente durante la administración de MYOZYME®. Algunos pacientes IgE positivos se han reexpuesto a MYOZYME® exitosamente empleando una velocidad de infusión más lenta, a dosis iniciales más bajas y han continuado recibiendo MYOZYME® bajo estrecha supervisión médica.

Reacciones in-nunomediadas

Se han notificado reacciones cutáneas severas, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con alglucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se observó síndrome nefrótico en algunos pacientes con enfermedad de Pompe tratados con alglucosidasa alfa y que presentaban títulos altos de anticuerpos IgG (≥ 102.400) (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En estos pacientes la biopsia renal mostró depósito de inmunocomplejos. Los pacientes mejoraron después de interrumpir el tratamiento. Por tanto, se recomienda realizar análisis de orina periódicos a los pacientes que presenten títulos altos de anticuerpos IgG.

Se debe monitorizar a los pacientes durante el tratamiento con alglucosidasa alfa para los signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por el sistema inmunitario que afecten a la piel y otros órganos. En caso de que se produzcan reacciones inmunitarias, se debe considerar la interrupción de la administración de alglucosidasa alfa e iniciar un tratamiento médico adecuado. Los riesgos y beneficios de una nueva administración de alglucosidasa alfa tras una reacción inmunológica deben ser considerados. En algunos pacientes se ha logrado reiniciar con éxito el tratamiento y han continuado recibiendo MYOZYME® bajo estrecha supervisión médica.

Inmunomodulación

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

Los pacientes con enfermedad de Pompe presentan riesgo de infecciones respiratorias debido a los efectos progresivos de la enfermedad sobre los músculos respiratorios. Los pacientes con enfermedad de Pompe tratados con agentes inmunosupresores pueden tener además un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves, por lo que se recomienda vigilancia. Se han observado infecciones respiratorias mortales y potencialmente mortales en algunos de estos

pacientes.

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos con alglucosidasa alfa. Debido a que se trata de una proteína recombinante humana, la alglucosidasa alfa es un candidato poco probable para las interacciones fármaco-fármaco mediadas por citocromo

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL

ANA MARLENE MARTINO DE DAVILA
NOTARÍA PÚBLICA
Foliente N° 72
Paraguay 1003 y 1° de la Farfina
Tel.: 442 101 - Cel.: 9903-763074
Asunción - Paraguay

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

P450.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

La cantidad limitada de datos de los informes posteriores a la comercialización y los informes de casos publicados con el uso de alglucosidasa alfa en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo de aborto espontáneo asociado con Myozyme o resultados maternos o fetales adversos. Ha habido informes de hernia diafragmática, comunicación interauricular y tronco arterioso persistentes en la experiencia posterior a la comercialización; sin embargo, se desconoce la relación de Myozyme con estos eventos. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos.

La continuación del tratamiento de la enfermedad de Pompe durante el embarazo debe ser individualizada para la mujer embarazada. La enfermedad de Pompe no tratada puede empeorar los síntomas de la enfermedad en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Lactancia

La alglucosidasa alfa puede excretarse en la leche materna. Sin embargo, no hay riesgos identificados con el uso en el lactante. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de Myozyme de la madre y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado debido a Myozyme o a la afección materna subyacente.

Una mujer lactante puede considerar interrumpir la lactancia, extraer y desechar la leche materna durante la administración de Myozyme y durante las 24 horas posteriores a fin de minimizar la exposición al fármaco de un bebé amamantado.

Fertilidad

La cantidad limitada de datos clínicos, informes posteriores a la comercialización e informes de casos publicados con el uso de alglucosidasa alfa en pacientes masculinos y femeninos no ha identificado un riesgo asociado con Myozyme sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo.

Los datos preclínicos no revelaron efecto sobre la procreación y la fertilidad (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Dado que se han notificado mareos, somnolencia, temblores e hipotensión como reacción asociada a la infusión, es posible que la capacidad para conducir y utilizar máquinas pudiera verse afectada el día que se realice la infusión.

REACCIONES ADVERSAS

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

Durante los ensayos clínicos se trató con MYOZYME® a 39 pacientes con enfermedad de Pompe infantil durante más de tres años (168 semanas, con una mediana de 121 semanas; ver

ANASTASIO MARTINO DE JAVIER
NOTARIO PÚBLICO
Paraguay 1000 4° Et. Paroiss
Tel: 554-171-4011 5542-743074
Sanción: - Paraguay

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

Propiedades farmacodinámicas). Las reacciones adversas (RA) notificadas en al menos 2 pacientes se indican en la Tabla 5, clasificadas por sistemas y órganos. Las RA fueron principalmente de intensidad leve a moderada, y casi todas se produjeron durante la infusión o durante las 2 horas siguientes a la misma (reacciones asociadas a la infusión). Entre las reacciones graves asociadas a la infusión se incluyeron urticaria, estertores, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, broncoespasmo, taquipnea, edema periorbital e hipertensión.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

En un estudio controlado con placebo de 78 semanas de duración, 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, con edades comprendidas entre 10 y 70 años, recibieron tratamiento con MYOZYME® o placebo, asignado aleatoriamente en una relación 2:1 (ver **Propiedades farmacodinámicas**). En general, el número de pacientes que sufrieron reacciones adversas y reacciones adversas graves fue comparable entre los dos grupos. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron las reacciones asociadas a la infusión, apareciendo en un número ligeramente superior de pacientes del grupo de MYOZYME® que del grupo placebo (28% frente al 23%). La mayoría de estas reacciones no fueron graves pero sí de intensidad leve a moderada y se resolvieron espontáneamente. Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas en al menos 2 pacientes se listan en la **Tabla 5**. Las reacciones adversas graves notificadas en 4 pacientes tratados con MYOZYME® fueron: angioedema, molestias en el pecho, opresión en la garganta, dolor de pecho no cardíaco y taquicardia supraventricular. Las reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE.

Tabla 5: Reacciones adversas (notificadas en al menos 2 pacientes) y reacciones adversas notificadas en el ámbito post-comercialización, los programas de acceso expandido y los ensayos clínicos no controlados, según la Clasificación de Órganos y Sistemas y presentadas según las categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras veces ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras veces ($<1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Debido a la pequeña población de pacientes, una RA notificada en 2 pacientes se clasifica como frecuente. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa (Nivel de término preferente)		Reacciones adversas adicionales ⁴
		Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia ¹	Enfermedad de Pompe de inicio tardío ²	Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia y tardío
Exploraciones complementarias	muy frecuente	Disminución de la saturación de oxígeno		
	frecuente	Aumento de la frecuencia cardíaca Aumento de la presión arterial Aumento de la temperatura corporal	Aumento de la presión arterial	
	desconocida			Saturación de oxígeno disminuida



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

				Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos cardíacos	muy frecuente	Taquicardia		
	frecuente	Cianosis		
	desconocida			Paro cardíaco Bradicardia Taquicardia Cianosis
Trastornos del sistema nervioso	frecuente	Temblores	Mareos Parestesia Cefalea ³	
	desconocida			Temblores Cefalea Somnolencia
Trastornos oculares	desconocida			Conjuntivitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuente	Taquipnea Tos		
	frecuente		Opresión en la garganta	
	desconocida			Paro respiratorio Apnea Dificultad respiratoria Broncoespasmo Sibilancia Edema faríngeo Disnea Taquipnea Opresión en la garganta Irritación de garganta Estridor Tos
Trastornos gastrointestinales	muy frecuente	Vómitos		
	frecuente	Arcadas Náuseas	Diarrea Vómitos Náuseas ³	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	Urticaria Erupción cutánea		
	frecuente	Eritema Eritema maculopapular Eritema macular Eritema papular Prurito	Urticaria Eritema papular Prurito Hiperhidrosis	
	desconocida			Edema periorbital



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

				Livedo reticularis Lagrimeo aumentado Erupción Eritema Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuente		Espasmos musculares Contracciones musculares Mialgia	
	desconocida			Artralgia
Trastornos renales y urinarios	desconocida			Síndrome nefrótico Proteinuria
Trastornos vasculares	muy frecuente	Rubefacción		
	frecuente	Hipertensión Palidez	Rubefacción	
	desconocida			Hipertensión Hipotensión Vasoconstricción Palidez
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuente	Pirexia		
	frecuente	Irritabilidad Escalofríos	Pirexia Molestias en el pecho Edema periférico Edema local Fatiga ³ Sensación de calor	
	desconocida			Dolor torácico Edema facial Sensación de calor Pirexia Escalofríos Malestar torácico Irritabilidad Frialdad periférica Dolor en el sitio de administración Reacción en el sitio de infusión Prurito en el lugar de infusión
Trastornos del sistema inmunológico	frecuente		Hipersensibilidad	

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

Trastornos psiquiátricos	frecuente	Agitación		
	desconocida			
				Agitación Inquietud

¹ Acontecimientos notificados en 39 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia en 2 ensayos clínicos.

² Acontecimientos notificados en 60 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío en un ensayo clínico controlado frente a placebo.

³ Acontecimientos notificados más frecuentemente en el grupo placebo que en el grupo de MYOZYME en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

⁴ Reacciones adversas adicionales en la post-comercialización, los programas de acceso expandido y los ensayos clínicos no controlados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Un pequeño número de pacientes (<1%), en ensayos clínicos y en el ámbito comercial, desarrollaron shock anafiláctico y/o paro cardíaco durante la infusión de MYOZYME® que requirieron medidas de reanimación. Las reacciones generalmente se produjeron inmediatamente después del inicio de la infusión. Los pacientes presentaron un conjunto de signos y síntomas, principalmente de naturaleza respiratoria, cardiovascular, edematosa y/o cutánea (ver **ADVERTENCIAS**).

En algunos pacientes tratados con alglucosidasa alfa se han observado reacciones recurrentes consistentes en enfermedad pseudogripal o en una combinación de acontecimientos como fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, dolor o fatiga que se producen después de la perfusión y duran normalmente unos pocos días. La mayoría de los pacientes fueron expuestos nuevamente y de forma satisfactoria a alglucosidasa alfa utilizando dosis más bajas y/o pretratamiento con fármacos antiinflamatorios y/o corticosteroides y continuaron recibiendo tratamiento bajo estricta supervisión clínica.

Los pacientes con reacciones adversas asociadas a la infusión, consideradas de moderadas a graves o recidivantes, fueron analizados para determinar la existencia de anticuerpos IgE frente a MYOZYME®; de los cuales algunos pacientes dieron un resultado positivo, incluyendo algunos pacientes que presentaron una reacción anafiláctica.

Se ha notificado síndrome nefrótico, así como reacciones cutáneas extensas, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con alglucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas (ver **PRECAUCIONES**).

POST COMERCIALIZACION

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas significativas en pacientes tratados con alglucosidasa alfa. Algunos pacientes experimentaron reacciones anafilácticas potencialmente mortales, incluido shock anafiláctico, algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Las reacciones generalmente ocurrieron poco después del inicio de la infusión. Los pacientes presentaron una constelación de signos y síntomas, principalmente de naturaleza respiratoria, cardiovascular, edematosa y/o cutánea. Las reacciones incluyeron broncoespasmo, sibilancias, paro respiratorio, dificultad respiratoria, apnea, estridor, disnea, disminución de la saturación de oxígeno, paro cardíaco, hipotensión, bradicardia, taquicardia, cianosis, vasoconstricción, enrojecimiento, dolor en el pecho, malestar en el pecho, opresión en la garganta, angioedema, edema faríngeo edema facial, edema periférico, urticaria y erupción cutánea.

Estas reacciones generalmente se manejaron con interrupción temporal y/o discontinuación de la infusión y administración de antihistamínicos, corticosteroides, líquidos intravenosos y/u oxígeno, cuando estaba clínicamente indicado. En algunos casos de reacción anafiláctica y paro cardíaco, también se administró epinefrina y/o reanimación cardiopulmonar. La mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento con alglucosidasa alfa, algunos bajo estrecha supervisión clínica. La detección temprana de signos y síntomas de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas puede ayudar en el tratamiento eficaz de los pacientes y prevenir posibles resultados significativos o irreversibles.

Además de las reacciones a la infusión informadas en ensayos clínicos y programas de acceso ampliado, se han informado las siguientes reacciones a la infusión en fuentes mundiales

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

Enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica rara, progresiva y letal, con una frecuencia global aproximada de 1 de cada 40.000 nacimientos. Otros nombres para la enfermedad de Pompe son enfermedad de depósito de glucógeno tipo II, deficiencia de maltasa ácida y glucogenosis tipo II. La enfermedad de Pompe se incluye dentro de los trastornos de depósito lisosomal, ya que está provocada por una deficiencia de hidrolasa lisosómica, α -glucosidasa ácida (AGA) que degrada el glucógeno lisosomal a glucosa. Una deficiencia de esta enzima provoca la acumulación de glucógeno en diversos tejidos, especialmente el músculo cardíaco, respiratorio y esquelético, lo que provoca el desarrollo de una cardiomiopatía hipertrófica y una debilidad muscular progresiva, incluyendo una alteración de la función respiratoria.

La manifestación clínica de la enfermedad de Pompe se puede describir como un espectro de síntomas que abarca desde una forma infantil que progresa rápidamente (aparición de los síntomas típicos de la enfermedad de Pompe durante el primer año de vida y con una esperanza de vida muy corta) hasta una forma de aparición tardía que progresa más lentamente.

La forma infantil de la enfermedad de Pompe se caracteriza por el enorme depósito de glucógeno en el corazón y el músculo esquelético, lo que siempre da como resultado una cardiomiopatía rápidamente progresiva, debilidad muscular generalizada e hipotonía. El desarrollo motor generalmente se interrumpe, o si se alcanza alguna función motora reseñable, se pierde posteriormente. La muerte suele ocurrir debido a una insuficiencia cardíaca y/o respiratoria antes de alcanzar un año de edad.

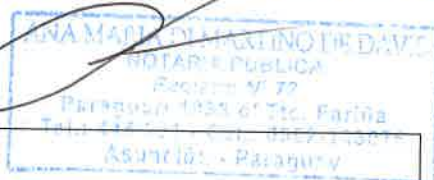
En un estudio retrospectivo de la evolución natural de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Pompe infantil (n=168) la mediana de edad en el momento de la aparición de los síntomas era de 2 meses y la mediana de edad de la muerte era de 9 meses. Los índices de supervivencia de Kaplan-Meier a los 12; 24 y 36 meses de edad eran de 26%, 9% y 7% respectivamente.

Se ha descrito una forma infantil de la enfermedad de Pompe atípica y que progresa más lentamente. Se caracteriza por una cardiomiopatía menos grave y, consiguientemente, una supervivencia más prolongada.

La enfermedad de Pompe de inicio tardío se manifiesta durante la infancia, la adolescencia o incluso durante la edad adulta, y progresa de forma mucho menos rápida que la forma infantil. Normalmente, se caracteriza por la presencia de suficiente actividad residual de la AGA para impedir el desarrollo de una cardiomiopatía; sin embargo, se ha descrito afectación cardíaca hasta en un 4% aproximadamente, de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío suelen presentar miopatía progresiva, predominantemente de los músculos proximales de las cinturas pélvica y escapular, y grados variables de afectación respiratoria, que a la larga evoluciona hacia una discapacidad profunda y/o la necesidad de asistencia respiratoria. El tiempo de evolución de la enfermedad es extremadamente variable e imprevisible; algunos pacientes experimentan un rápido deterioro de la función muscular esquelética y respiratoria, lo que provoca una pérdida de la deambulación e insuficiencia respiratoria, otros evolucionan menos rápidamente, y aún hay otros que presentan una disociación entre la evolución de la afectación muscular esquelética y la respiratoria.

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL



sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

después de la aprobación de comercialización, incluidos programas clínicos en curso: conjuntivitis, edema periférico/local, dolor abdominal, artralgia, síncope y somnolencia. Otras reacciones adversas al medicamento incluyeron proteinuria y síndrome nefrótico en pacientes con títulos elevados de anticuerpos IgG (≥ 102.400).

En algunos pacientes tratados con alglucosidasa alfa se han observado reacciones recurrentes que consisten en enfermedades similares a la gripe o una combinación de eventos como fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, dolor o fatiga que ocurren después de completar las infusiones y que generalmente duran unos pocos días. La mayoría de los pacientes fueron re-expuestos con éxito a alglucosidasa alfa utilizando dosis más bajas y/o pretratamiento con fármacos antiinflamatorios y/o corticosteroides y continuaron recibiendo tratamiento bajo estrecha supervisión clínica.

Se han notificado reacciones cutáneas graves y posiblemente inmunomediadas con alglucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas ulcerativas y necrotizantes. La biopsia de piel en un paciente demostró depósito de anticuerpos anti-rhGAA en la lesión. Se observó síndrome nefrótico en algunos pacientes de Pompe tratados con alglucosidasa alfa y que tenían títulos elevados de anticuerpos IgG (≥ 102.400). En estos pacientes la biopsia renal fue consistente con depósito de complejos inmunes. Los pacientes mejoraron tras la interrupción del tratamiento. Por tanto, se recomienda realizar análisis de orina periódicos en pacientes con títulos elevados de anticuerpos IgG.

Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por complejos inmunitarios que afecten a la piel y otros órganos mientras reciben alglucosidasa alfa. Si se producen reacciones inmunomediadas, se debe considerar la interrupción de la administración de alglucosidasa alfa e iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben considerar los riesgos y beneficios de volver a administrar alglucosidasa alfa después de una reacción inmunomediada. Algunos pacientes han sido re-expuestos con éxito y continuaron recibiendo alglucosidasa alfa bajo estrecha supervisión clínica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Es al laboratorio a través del número de teléfono 4708-6900 o a ANMAT a través de la página web www.anmat.gov.ar.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos del tracto alimentario y del metabolismo – enzimas.

Código ATC: A16AB07 alglucosidasa alfa. La glucosidasa alfa es una forma recombinante de la α -glucosidasa ácida humana, y se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de mamíferos procedentes de ovario de hamster chino.



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

MYOZYME® constituye una fuente exógena de AGA. Se ha observado que la molécula de AGA es capaz de unirse, a través de grupos carbohidratos, a receptores de manosa-6-fosfato localizados en la superficie celular, lo cual permite su internalización y posterior transporte hacia los lisosomas, en donde es activada a través de una ruptura proteolítica. Una vez activa, la AGA, es capaz de metabolizar glucógeno. Se piensa que MYOZYME® restablecerá la actividad de la AGA lisosómica lo que dará como resultado la estabilización o el restablecimiento de la función muscular cardíaca y esquelética (incluyendo los músculos respiratorios). Es improbable que se produzca la absorción de alglucosidasa alfa en el sistema nervioso central debido al efecto de la barrera hematoencefálica y al tamaño molecular de la enzima.

Eficacia clínica y seguridad

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia: ensayo clínico en pacientes de 6 meses o menos

En un ensayo clínico piloto, abierto y aleatorio se evaluó la seguridad y la eficacia de MYOZYME® en 18 pacientes con la forma infantil de la enfermedad no ventilados, menores de 6 meses de edad en el momento del comienzo del tratamiento. La cohorte histórica no tratada se ajustó a la población del estudio piloto, la cual procedía de un estudio retrospectivo de la evolución natural de la enfermedad (n=42) en pacientes con enfermedad de Pompe infantil. Los pacientes fueron elegidos al azar para recibir 20 mg/kg o 40 mg/kg una vez cada dos semanas, durante un período de 52 semanas. Después de un mínimo de 52 semanas, 16 de estos 18 pacientes se incluyeron en un estudio de extensión para recibir tratamiento continuado a la misma dosis durante un total de hasta tres años (150 semanas).

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que seguían vivos y sin ventilación asistida invasiva. Sin embargo, al no haber registro de la supervivencia sin ventilación asistida en la cohorte histórica sin tratar, no es posible la valoración comparativa. Después de 52 semanas de tratamiento, los 18 pacientes tratados con MYOZYME seguían vivos y 15 de estos 18 pacientes sin ventilación asistida invasiva mientras que 1 de los 42 pacientes de la cohorte histórica sin tratar seguía vivo a los 18 meses. Dos pacientes murieron, por lo que no entraron en el estudio de extensión. Después de 104 semanas de tratamiento, los 16 pacientes que se incluyeron en el estudio de extensión seguían vivos y 10 de ellos no necesitaban ventilación asistida invasiva. Al final del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 60 y 150 semanas; período medio de seguimiento de 119 semanas) 14 de 16 pacientes seguían vivos y 9 de 16 sin ventilación asistida invasiva. Un paciente más murió después de concluir el estudio y otro después de retirarse del estudio.

La comparación de las curvas de supervivencia desde el momento del diagnóstico versus la cohorte histórica sin tratar se realizó mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los pacientes tratados con MYOZYME® presentaron una supervivencia más prolongada en comparación con la supervivencia en una cohorte histórica no tratada (ver **Tabla 1**).

Tabla 1: Resultados de los criterios de valoración del estudio utilizando el modelo de regresión de Cox.

Pacientes tratados	Comparador de referencia histórica	Criterio de valoración	Índice de riesgo de los efectos del tratamiento	Intervalo de confianza del 95%	valor p
--------------------	------------------------------------	------------------------	---	--------------------------------	---------

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

N=18	N=42	Supervivencia	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001
Nota: los resultados provienen de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como una covariable dependiente del tiempo, y también incluye la edad del diagnóstico y la edad al inicio de los síntomas.					
Los pacientes tenían 6 meses o menos al inicio del tratamiento.					
Las personas de la cohorte histórica sin tratar nacieron en 1993 o más tarde.					

Los índices ecocardiográficos de la miocardiopatía mejoraron debido a una disminución de la masa ventricular izquierda (MVI). Tras 52 semanas de tratamiento, la MVI disminuía respecto al valor inicial en los 14 pacientes de los que se disponía de datos, estando dicha disminución dentro de los límites normales en 3 de los 14 pacientes. Después del primer año (64 hasta 130 semanas) de tratamiento, la MVI disminuía adicionalmente en 8 pacientes. A las 104 semanas de tratamiento, se disponía de las evaluaciones de la MVI de 8 pacientes, de los cuales 5 disminuyeron a valores dentro de los límites normales.

Como quedó reflejado en los valores equivalentes para la edad de la función motora de la Escala Motora Infantil de Alberta (AIMS), siete de los 18 pacientes consiguieron una mejora en el desarrollo motor durante el estudio y caminaban sin ayuda en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 52 y 130 semanas; período medio de seguimiento de 94 semanas). Cuatro pacientes más consiguieron una mejora en el desarrollo motor durante el estudio y se sentaban sin ayuda en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 78 y 130 semanas; período medio de seguimiento de 110 semanas), aunque no hacían un uso funcional de las piernas. Los 7 pacientes restantes no consiguieron mejoras motoras clínicamente significativas ni eran capaces de mantener las mejoras motoras conseguidas, mostrando movimientos motores muy limitados en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 52 y 142 semanas; período medio de seguimiento de 103 semanas).

Después de 52 semanas de tratamiento, 14 de 18 pacientes (77,8%) habían mantenido o mejorado los percentiles de peso por edad (por encima del percentil 3), 14 de 15 pacientes (93,3%) estaban por encima del percentil 3 para la longitud corporal y 12 de 15 pacientes (80,0%) estaban por encima del percentil 3 para el perímetro cefálico. En el segundo año de tratamiento, 15 de 17 pacientes habían mejorado adicionalmente los percentiles de peso por edad (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 78 y 142 semanas; período medio de seguimiento de 111 semanas), 10 de 16 pacientes habían mejorado adicionalmente los percentiles de longitud corporal por edad (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 90 y 130 semanas; período medio de seguimiento de 113 semanas) y 11 de 15 pacientes habían mejorado adicionalmente los percentiles del perímetro cefálico por edad (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 90 y 130 semanas; período medio de seguimiento de 110 semanas). A las 104 semanas de tratamiento, los 13 pacientes de los cuales se disponía de datos habían mantenido o mejorado los percentiles de peso por edad (por encima del percentil 3), los 12 pacientes de los que se disponía de datos estaban por encima del percentil 3 para la estatura y los 12 pacientes de los que se disponía de datos estaban por encima del percentil 3 para el perímetro cefálico.

Los análisis de la eficacia no pusieron de manifiesto diferencias significativas entre los dos grupos que recibieron las dos dosis en relación con la supervivencia, supervivencia sin ventilación invasiva, supervivencia sin cualquier tipo de ventilación, disminución del MVI, mejorías en los parámetros de crecimiento y presencia de funciones motoras reseñables. Sobre la base de estos resultados, se recomienda la dosis de 20 mg/kg cada dos semanas.

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia: ensayo clínico en pacientes de 6 meses a 3,5 años

Un segundo ensayo clínico abierto, también evaluó la seguridad y la eficacia de MYOZYME® en 21 pacientes, predominantemente con una forma atípica de la enfermedad de Pompe infantil, cuya edad oscilaba entre los 6 meses y los 3,5 años al inicio del tratamiento. Los pacientes recibieron 20 mg/kg de MYOZYME® una vez cada dos semanas, durante 52 semanas, excepto 8 pacientes, que recibieron 40 mg/kg después de al menos 26 semanas de tratamiento. Después de 52 semanas todos los pacientes continuaron el tratamiento durante un total de hasta más de 3 años (168 semanas, con una mediana de 121 semanas).

El criterio principal de valoración del estudio piloto fue la proporción de pacientes que seguían vivos. Después de 52 semanas de tratamiento, 16 de 21 pacientes (76,2%) tratados con MYOZYME® seguían vivos. Después de 104 semanas de tratamiento, 14 de 21 pacientes (66,7%) seguían vivos y 1 paciente seguía vivo, pero fue retirado del estudio. Estas proporciones se mantuvieron hasta el final del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 1 y 168 semanas; período medio de seguimiento de 109 semanas). En la cohorte histórica sin tratar, 5 de 47 pacientes (10,6%) de los que se disponía de datos, seguían vivos a la edad de 30 meses (2,5 años).

La supervivencia de los pacientes tratados se comparó con la supervivencia en una cohorte similar de sujetos históricos no tratados mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox (ver **Tabla 2**).

Tabla 2: Resultados de la supervivencia utilizando el modelo de regresión de Cox.

Pacientes tratados	Comparador de referencia histórica	Criterio de valoración	Índice de riesgo de los efectos del tratamiento	Intervalo de confianza del 95%	valor p
N=21	N=48	Supervivencia	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
Nota: los resultados provienen de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como una covariable dependiente del tiempo, y también incluye la edad del diagnóstico y la edad al inicio de los síntomas. La edad de los sujetos oscilaba entre 6 meses a 3,5 años al inicio del tratamiento. Las personas de la cohorte histórica sin tratar nacieron en 1995 o más tarde.					

Los datos adicionales relativos a la eficacia mostraron que de los 16 pacientes sin ayuda de ventilación invasiva al inicio de la terapia, 7 permanecieron así tras las 104 semanas de tratamiento. Los 9 pacientes restantes murieron (5 pacientes) o dependían de ventilación invasiva (4 pacientes). Los 5 pacientes que recibían ventilación invasiva al inicio de la terapia siguieron necesitando ventilación durante todo el estudio (4 pacientes sobrevivieron más allá de la semana 104 y un paciente falleció).

Tras 52 semanas de tratamiento, la MVI disminuyó respecto al valor inicial en los 12 pacientes de los que se disponía de datos, estando dicha disminución dentro de los límites normales en 6 de los 12 pacientes. Después del primer año (58 hasta 168 semanas) de tratamiento, la MVI disminuyó adicionalmente en 9 de los 12 pacientes de los que se disponía de datos. A las 104 semanas de tratamiento, se disponía de las evaluaciones de la MVI de 10 pacientes, de los cuales 9 disminuyeron dentro de los límites normales.

Después de 52 semanas de tratamiento, 3 de los 8 pacientes de los que se disponía de datos consiguieron mejoras en la función motriz con respecto al inicio del tratamiento, como quedó

reflejado por los valores sin procesar y los valores equivalentes para la edad con respecto al valor inicial en la AIMS. Seis de los 11 pacientes de los que se disponía de datos continuaron obteniendo mejoras en el desarrollo motor después de la semana 52 (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 58 y 168 semanas; período medio de seguimiento de 121 semanas), incluyendo 3 pacientes ambulatorios y 3 pacientes que, en la última visita del estudio, tenían sólo habilidades funcionales para sentarse. Los 5 pacientes restantes no mostraron cambios significativos en el desarrollo motor después de la semana 52 (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 104 y 168 semanas; período medio de seguimiento de 140 semanas), incluidos 4 pacientes sin habilidad motora significativa en ninguna de las posiciones evaluadas y 1 paciente sólo con habilidad funcional para sentarse en la última visita del estudio.

La gran mayoría de pacientes con enfermedad de Pompe infantil, tratados con MYOZYME®, mostraron una mejoría de la función cardíaca así como una estabilización o mejorías de los parámetros de crecimiento. Sin embargo, las respuestas motoras y respiratorias al tratamiento han sido más variables. Los pacientes con enfermedad de Pompe infantil que mostraron mejorías motoras, preservaron mejor la función motora y tenían un contenido menor de glucógeno en el músculo cuádriceps antes de iniciar el tratamiento. Cabe destacar que una gran proporción de pacientes, que mostraron mejores resultados motores, manifiestan una estabilidad o mejoría en los parámetros de crecimiento (peso), mientras que la mayoría de los pacientes, sin tener en cuenta sus resultados motores o sus características iniciales, revierten la cardiomiopatía, según se observó en los cambios de la puntuación Z del MVI.

La totalidad de los datos sugiere que un diagnóstico y un tratamiento precoz pueden ser fundamentales para conseguir los mejores resultados en estos pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia.

Inducción de la tolerancia inmune en la IOPD

Se ha evaluado el uso de ITI y alglucosidasa alfa en 1 ensayo clínico y tras una revisión de la historia médica retrospectiva de pacientes sin tratamiento previo con terapia enzimática de sustitución (TES) al inicio del tratamiento y en 1 ensayo clínico de pacientes que ya estaban recibiendo alglucosidasa alfa en el momento de iniciar la ITI.

Una revisión de la historia médica retrospectiva en el Centro Duke identificó 21 pacientes con IOPD negativos para CRIM de los cuales 19 pacientes no habían recibido tratamiento previo con TES en el momento del inicio de la ITI. De los 21 pacientes, 16 sobrevivieron hasta el final de este estudio, con un tiempo medio desde el inicio de la TES hasta la última valoración de 44,6 meses (rango: 5,7 a 105,47); 5 pacientes murieron debido a insuficiencia respiratoria y la progresión de la enfermedad, todos ellos sin haber recibido tratamiento previo con TES al inicio del tratamiento de la TES + ITI. Los pacientes más jóvenes diagnosticados y tratados tempranamente y que recibieron ITI concomitantemente al inicio de la TES tuvieron una tendencia hacia una mejor tasa de supervivencia que los pacientes tratados con una pauta posológica similar a una edad posterior. Los datos del estudio demostraron que la ITI profiláctica previene o reduce la aparición de anticuerpos contra alglucosidasa alfa a lo largo del tiempo, lo que puede mantener el beneficio clínico de la TES y mejorar la supervivencia en pacientes con IOPD negativos para CRIM.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

La seguridad y eficacia de MYOZYME® se analizaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con edades comprendidas entre 10 y 70 años al inicio del tratamiento y todos ellos sin experiencia previa en el tratamiento de sustitución enzimática. Los pacientes se asignaron aleatoriamente

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

en una relación 2:1 y recibieron 20 mg/kg de MYOZYME® (n=60) o placebo (n=30) una vez cada dos semanas durante 78 semanas (18 meses).

Las variables de evaluación de eficacia co-primarias fueron la distancia recorrida (en metros) en 6 minutos (prueba de marcha de 6 minutos, PM6M) y el % del valor previsto de CVF (capacidad vital forzada) en posición sedente. Después de 78 semanas, los pacientes tratados con MYOZYME® mostraban una mejora en la distancia recorrida según la PM6M y estabilización de la función pulmonar según el % del valor previsto de CVF en comparación con los pacientes tratados con placebo. La distancia recorrida en 6 minutos aumentó en una mediana de 15 metros en los pacientes tratados con MYOZYME® y disminuyó en una mediana de 7,5 metros en los pacientes tratados con placebo, lo que indicó un efecto del tratamiento de MYOZYME® estadísticamente significativo en comparación con el placebo (p=0,0283). El % del valor previsto de CVF cambió una mediana de 0,0 en los pacientes tratados con MYOZYME® y disminuyó una mediana del 3% en los pacientes tratados con placebo, indicando un efecto del tratamiento estadísticamente significativo (p=0,0026). Los resultados se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Cambio respecto al valor inicial: criterios de valoración de la eficacia en el estudio controlado con placebo

		MYOZYME® (N = 60)	Placebo (N = 30)
Distancia (metros) en la prueba de marcha de 6 minutos			
Inicial antes del tratamiento	Media ± d.e. Mediana	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Semana 78/última observación	Media ± d.e. Mediana	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Variación desde el inicio a la semana 78/última observación*	Media ± d.e. Mediana	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0283	
Capacidad vital forzada (porcentaje del valor normal previsto)			
Inicial antes del tratamiento	Media ± d.e. Mediana	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Semana 78/última observación	Media ± d.e. Mediana	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Variación desde el inicio a la semana 78/última observación*	Media ± d.e. Mediana	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0026	
*Se excluyó de análisis a un paciente del que no se disponía de datos posteriores al inicio.			

Enfermedad de Pompe de inicio tardío: otros ensayos clínicos y análisis

Se desarrollaron tres estudios patrocinados por investigadores, independientes, abiertos de un solo brazo con MYOZYME®:

- Un estudio en Italia con 74 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con hasta 48 meses de seguimiento.
- Un estudio en Alemania con 38 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con 36 meses de seguimiento.

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

- Un estudio en Holanda con 69 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con una mediana de seguimiento de 23 meses.

Estos tres estudios con MYOZYME® (con seguimiento de al menos 3 años en 2 estudios y una mediana de 23 meses en el otro estudio) sugirieron una estabilización o mejoría de la función motora y una estabilización de la función pulmonar.

En el estudio mencionado con 69 pacientes con Pompe de inicio tardío en Holanda, el tratamiento con Myozyme® mostró una mejoría en la fuerza muscular. Sin embargo, la función muscular sólo mejoró en pacientes no dependientes de silla de ruedas y en aquellos con una debilidad muscular menos pronunciada.

En dos estudios adicionales abiertos con MYOZYME® con un seguimiento de 24 meses, diez pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío grave (incapacidad motora de moderada a grave y ventilación asistida) se mostró una respuesta variable en medidas de la función respiratoria y motora, principalmente en forma de una modesta mejoría (AGLU03105, AGLU04107)

Un estudio abierto evaluó la seguridad y la eficacia de MYOZYME® en 5 pacientes con enfermedad de Pompe de aparición tardía, cuya edad oscilaba entre los 5 y los 15 años al iniciar el tratamiento. Los pacientes recibieron 20 mg/kg de MYOZYME® una vez cada dos semanas durante 26 semanas. Todos los pacientes podían deambular libremente sin ayuda y ningún paciente, salvo uno, necesitó soporte de ventilación asistida (1 paciente necesitó ventilación no invasiva nocturna). De los 3 pacientes con afectación pulmonar significativa en el momento del examen de selección basal, antes de iniciar el tratamiento (el porcentaje predicho de la capacidad vital máxima en posición sentada osciló entre un 58-67%), dos presentaron mejorías clínicamente significativas en la CVF (+11,5% y + 16,0%), en posición sentada hacia la semana 26. La evaluación de la función motora arrojó resultados dispares.

Diez pacientes con enfermedad de Pompe en una etapa avanzada (i.e. en una silla de ruedas 10/10 y con ventilación asistida 9/10), con edades comprendidas entre los 9 y 54 años, fueron tratados en programas de acceso expandido con alglucosidasa alfa 20-40 mg/kg una vez cada 2 semanas, durante varios períodos de 6 meses a 2,5 años. Los beneficios pulmonares observados en los pacientes incluían una mejoría clínicamente significativa de la CVF de un 35% en un paciente, así como reducciones significativas del número de horas necesarias de ayuda de un respirador en 2 pacientes. En algunos pacientes se observaron los beneficios del tratamiento sobre la función motora, incluyendo la recuperación de las habilidades motoras perdidas. Solamente un paciente pudo dejar de utilizar la silla de ruedas. En este grupo de pacientes también se ha observado una respuesta variable con relación a la función motora.

Registro de Pompe

Se exhorta a los profesionales médicos o del sector sanitario a inscribir a pacientes a los que se les ha diagnosticado la enfermedad de Pompe en www.PompeRegistry.com. Los datos de los pacientes se recopilarán de forma anónima en este Registro. Los objetivos del "Registro Pompe" son aumentar la comprensión de la enfermedad de Pompe y controlar a los pacientes y su respuesta a la terapia de sustitución enzimática en función del tiempo, con el objetivo final de mejorar los resultados clínicos para estos pacientes.

Propiedades farmacocinéticas

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

En un estudio piloto, que incluía a 18 pacientes, la farmacocinética de alglucosidasa alfa se evaluó en 15 pacientes con enfermedad de Pompe infantil (todos tenían menos de 6 meses de



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

edad al inicio del tratamiento) que recibieron dosis de 20 mg/kg o 40 mg/kg de alglucosidasa alfa en infusión de unas 4 a 6,5 horas, respectivamente.

La farmacocinética fue proporcional a la dosis y no cambió en función del tiempo. Después de la primera y de la sexta infusión de MYOZYME®, la media de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) osciló entre 178,2 y 263,7 µg/ml para los grupos que recibieron dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg respectivamente. La media del área bajo la curva de la concentración plasmática vs. tiempo (ABC_∞) osciló entre 977,5 y 1872,5 µg•hora/ml para los grupos que recibieron dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg. La media del aclaramiento plasmático (Clp) fue de 21,4 ml/hora/kg, y el volumen medio de distribución en estado estacionario (Vss) fue de 66,2 ml/kg para los dos grupos que recibieron dosis, con baja variabilidad interindividual de un 15% y un 11%, respectivamente. El promedio de semivida de eliminación plasmática (t_{1/2}) fue de 2,75 horas para los dos grupos de dosis.

La farmacocinética de alglucosidasa alfa también se evaluó en un estudio distinto en 21 pacientes con enfermedad de Pompe infantil (todos tenían entre 6 meses y 3,5 años de edad al inicio del tratamiento) que recibieron dosis de 20 mg/kg de alglucosidasa alfa. En 12 pacientes, con datos disponibles, el ABC_∞ y las C_{max} eran aproximadamente equivalentes a los que se observaron para el grupo que recibió la dosis de 20 mg/kg en el estudio piloto. El t_{1/2} de aproximadamente 2-3 horas, también fue similar en este grupo de pacientes.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

La farmacocinética de alglucosidasa alfa se evaluó en un estudio en 5 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, con edades comprendidas entre los 6 y los 15 años, que recibieron 20 mg/kg de alglucosidasa alfa una vez cada 2 semanas. No hubo ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de alglucosidasa alfa en estos pacientes jóvenes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, en comparación con los pacientes de inicio en la infancia.

Se estudió la farmacocinética de la alglucosidasa alfa en un análisis poblacional de 32 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con edades comprendidas entre 21 y 70 años que recibieron 20 mg/kg de MYOZYME® una vez cada dos semanas. El ABC y la C_{max} eran similares en las visitas de las semanas 0, 12 y 52, indicando que la farmacocinética de la alglucosidasa alfa no dependía del tiempo (Tabla 4).

Tabla 4: Farmacocinética de la alglucosidasa alfa después de una única dosis y después de 12 y 52 semanas de tratamiento.

Parámetro	Semana 0	Semana 12	Semana 52
C _{máx} (µg/ml)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
ABC _∞ (µg•h/ml)	2.672 ± 1.140	2.387 ± 555	2.700 ± 1.000
Clp (ml/h/kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
Vss (ml/kg)	904 ± 1.158	919 ± 1.154	896 ± 1.154
Semivida efectiva (h)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

No hubo evidencia que los anticuerpos IgG a la alglucosidasa alfa afectasen a la farmacocinética. En 5 pacientes con resultados positivos para la prueba de inhibición de la captación celular de enzima, se observó un aclaramiento medio más alto, así como un AUC medio y una C_{máx} media más bajas. Sin embargo, no existió asociación aparente entre la inhibición de la captación de enzima y las variables co-primarias de eficacia



sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, de toxicidad de dosis única y repetida. No se observaron resultados adversos en un estudio embriofetal en ratones y conejos, ni en un estudio sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario precoz en ratones. En un estudio de desarrollo embriofetal en conejo, donde se administró MYOZYME® (10-40 mg/kg/día), concurrentemente con difenhidramina, se observó un aumento en la incidencia de abortos espontáneos y partos prematuros relacionados al tratamiento. Estos efectos pueden atribuirse parcialmente a toxicidad materna, dado que se observó una disminución significativa en el consumo de alimento y en el aumento de peso.

Se realizó un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratones hembra con dosis de hasta 40 mg/kg de alglucosidasa alfa administradas por vía intravenosa una vez cada dos días entre los días 6 y 22 de la supuesta gestación o el día 20 posparto. Se administró difenhidramina (5 mg/kg) por vía intraperitoneal a partir de la 5ª dosis. No hubo efectos adversos en la generación F0. Se produjo un aumento en las muertes de crías en el grupo de 40 mg/kg/día durante la última semana del período de lactancia. Sin embargo, la relación de estas muertes con el tratamiento no está clara, ya que no se observaron otros efectos en ningún parámetro evaluado, incluidas las observaciones clínicas o el aumento de peso corporal en las crías de la generación F1. Además, no se produjo ningún efecto sobre la maduración sexual, el aprendizaje o la memoria, o la fertilidad en los ratones de la generación F1. El NOAEL para las generaciones F0 y F1 fue de 40 mg/kg/día.

SOBREDOSIS

No se ha descrito ningún caso de sobredosis. En los estudios clínicos se utilizaron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal. Existe una mayor probabilidad que se produzcan reacciones asociadas a la perfusión con dosis o velocidades de infusión superiores a las recomendadas (ver sección 4.4).

Síntomas y signos

Se han reportado reacciones asociadas a la perfusión que incluyen pirexia, escalofríos, malestar torácico, mareos, astenia, fatiga, malestar general, dolor de cabeza, dolor, hipoxia, aumento o disminución de la presión arterial, disnea, vómitos, taquicardia, palpitaciones. (ver sección 4.8).

Manejo

En caso de sobredosis, se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpir temporalmente la infusión.

No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de alglucosidasa alfa. El paciente debe ser monitoreado para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y se le debe administrar el tratamiento sintomático adecuado inmediatamente.

POSTMARKETING

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas significativas en pacientes tratados con alglucosidasa alfa. Algunos pacientes experimentaron reacciones anafilácticas potencialmente mortales, incluido shock anafiláctico, algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Las reacciones generalmente ocurrieron poco después del inicio de la infusión. Los pacientes presentaron una constelación de signos y síntomas, principalmente de naturaleza respiratoria, cardiovascular, edematosa y/o cutánea. Las reacciones incluyeron



sanofi

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

broncoespasmo, sibilancias, paro respiratorio, dificultad respiratoria, apnea, estridor, disnea, disminución de la saturación de oxígeno, paro cardíaco, hipotensión, bradicardia, taquicardia, cianosis, vasoconstricción, enrojecimiento, dolor en el pecho, malestar en el pecho, opresión en la garganta, angioedema, edema faríngeo, edema facial, edema periférico, urticaria y erupción cutánea.

Además de las reacciones a la infusión informadas en ensayos clínicos y programas de acceso ampliado, se han informado las siguientes reacciones a la infusión en fuentes mundiales después de la aprobación de comercialización, incluidos programas clínicos en curso: conjuntivitis, edema periférico/local, dolor abdominal, artralgia, síncope y somnolencia. Otras reacciones adversas al medicamento incluyeron proteinuria y síndrome nefrótico en pacientes con títulos elevados de anticuerpos IgG (≥ 102.400).

En Argentina:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Departamento Médico de Genzyme de Argentina S.A. (011) 4732-5000 o en su defecto con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

En Uruguay:

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o Contactar al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT): Hospital de Clínicas, Avenida Italia s/n Piso 7. TEL: (02) 1722.

En Paraguay:

En caso de sobredosis, favor de concurrir al Centro de Toxicología Emergencias Médicas. Av. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelos. TEL: 204-800.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con MYOZYME® debe ser supervisado por un médico experimentado en el manejo de pacientes con enfermedad de Pompe u otras enfermedades metabólicas o neuromusculares hereditarias.

Posología

La pauta posológica recomendada de MYOZYME® es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado cada 2 semanas en forma de infusión intravenosa.

Las infusiones se deben administrar de manera escalonada. Se recomienda que la infusión comience a una velocidad inicial de 1 mg/kg/hora y, si no hay signos de reacción asociadas a la infusión (RAI), se aumente gradualmente en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos, hasta alcanzar un máximo de 7 mg/kg/hora.

La respuesta del paciente al tratamiento debe evaluarse de forma rutinaria conforme a una evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Infusión domiciliaria

La infusión de alglucosidasa alfa en el domicilio puede considerarse para pacientes que toleren bien las infusiones y no tengan antecedentes de IAR moderada o grave durante unos meses. La decisión de que un paciente pase a infusión domiciliaria debe tomarse después de la evaluación y por recomendación del médico tratante.

La infraestructura, los recursos y los procedimientos de infusión domiciliaria, incluida la formación, deben estar establecidos y a disposición del profesional sanitario. La infusión domiciliaria debe ser supervisada por un profesional sanitario que debe estar siempre disponible durante la infusión domiciliaria y durante un tiempo determinado después de la infusión.

La dosis y la velocidad de infusión deben permanecer constantes mientras se esté en casa, y no

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

deben cambiarse sin la supervisión de un profesional sanitario. Antes de iniciar la perfusión domiciliaria, el médico y/o la enfermera deben proporcionar al paciente y/o al cuidador la información adecuada. *Pacientes pediátricos y pacientes de edad avanzada*

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando MYOZYME® se administre a pacientes pediátricos de todas las edades o a pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática No se ha determinado la seguridad y eficacia de MYOZYME® en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos grupos de pacientes.

Precauciones de manipulación especiales

MYOZYME® debe reconstituirse con agua para inyección, luego diluirse en una solución de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml) y administrarse mediante infusión intravenosa. La reconstitución y la dilución se deben realizar de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente respecto a las normas de asepsia.

Debido a la naturaleza proteínica del producto, se puede producir la formación de partículas en la solución reconstituida y en las bolsas de infusión final. Por lo tanto, para la administración, se debe usar un filtro en línea de 0,2 µm con baja unión a proteínas plasmáticas. Se demostró que el uso de un filtro en línea de 0,2 µm elimina las partículas visibles y no tiene como resultado una pérdida aparente de proteínas o de actividad.

Calcule el número de frascos ampolla necesarios para la reconstitución en función de la pauta posológica de cada paciente (mg/kg) y retire los frascos ampolla necesarios de la heladera para que se estabilicen a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Como MYOZYME® no contiene conservantes, cada frasco ampolla de este producto es para un solo uso.

Utilice una técnica aséptica

Reconstitución

Reconstituya cada frasco ampolla de MYOZYME® de 50 mg con 10,3 ml de agua para inyección. Añada el agua para inyección lentamente mediante goteo por el lado del frasco ampolla y no directamente en el polvo liofilizado. Incline cada frasco ampolla con cuidado y hágalo girar suavemente. No invierta, gire violentamente ni agite el frasco ampolla. El volumen, una vez reconstituido, es de 10,5 ml con un contenido de 5 mg/ml, y la solución tiene una apariencia transparente, de incolora a amarillo pálido que pudiera contener partículas en forma de hebras finas y blancas o fibras traslúcidas. Haga una inspección inmediata de los frascos ampolla reconstituidos para comprobar si la solución contiene partículas y si ha habido cambio de color. No utilice el frasco ampolla si, al hacer la inspección inmediata, observa partículas extrañas distintas a las descritas anteriormente, o si la solución cambia de color. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente de 6,2. Después de la reconstitución, se recomienda diluir inmediatamente los frascos ampolla (ver abajo).

Dilución

Luego de la reconstitución como se indica anteriormente, la solución reconstituida en el frasco ampolla contiene 5 mg de alglucosidasa alfa por ml. El volumen reconstituido permite una extracción precisa de 10,0 ml (igual a 50 mg) de cada frasco ampolla. La dilución posterior a la solución debe realizarse de la siguiente manera: de cada frasco ampolla extraiga lentamente la solución reconstituida, hasta que se obtenga el volumen para la dosis del paciente. La concentración final recomendada de alglucosidasa en las bolsas de infusión oscila entre 0,5 mg/ml y 4 mg/ml. Retire el aire contenido en la bolsa de infusión. Retire también un volumen equivalente de cloruro sódico al 0,9%, que se reemplazará con MYOZYME® reconstituido. Inyecte poco a poco MYOZYME® reconstituido directamente en la solución de cloruro sódico al 0,9%. Remueva cuidadosamente la bolsa de infusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite la bolsa de infusión.

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL

ANA MARILENE MARTINO DE DAVILA
ABOGADO PÚBLICA
FOLIO N° 72
Paraguay: 1039 c/ Tte. Paríña
Tels: 436 131 - Cel: 9901 443076
Asunción - Paraguay

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

La solución para infusión final se debe administrar inmediatamente después de la preparación.

sanofi PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

La eliminación de producto no utilizado o de los envases debe realizarse de acuerdo con las normas vigentes.

ALMACENAMIENTO

Almacenar MYOZYME® en heladera a temperaturas entre los 2°C y 8 °C.

No usar MYOZYME® después de la fecha de vencimiento indicada en el vial.

Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas, si se mantiene a una temperatura de 2 ° a 8 °C y se conserva en un lugar protegido de la luz. No congelar ni agitar.

PRESENTACIÓN

El frasco ampolla de MYOZYME® de 50 mg se presenta en forma de polvo liofilizado, estéril, no pirogénico, de color blanco a blanquecino. MYOZYME® se provee en frasco ampollas de un solo uso, de vidrio transparente Tipo I de 20 ml. El sistema de cierre consiste en un tapón de butilo siliconado y un sello de aluminio con tapa plástica.

Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.

Fabricado por:

Genzyme Ireland Ltd.

Waterford, Ireland

Industria Irlandesa

En Argentina:

Importado por:

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de la Lanza 161 (B1609JEB),

Boulogne, Buenos Aires, Argentina

Tel: 011) 4732-5000

www.sanofi.com.ar

Dir. Técnica: M. Pilar Barrera, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, certificado N° 54372.

Venta bajo receta archivada

“Patient Support & Services es un programa de soporte a pacientes de Genzyme de Argentina S.A. dirigido a quienes han recibido prescripción médica de Myozyme por parte de su médico tratante y al que los pacientes adhieren voluntariamente.

Este Programa tiene como finalidad brindar acompañamiento a los pacientes en su enfermedad y tratamiento; poner a su disposición y alcance material educativo para su autocuidado; y agregar valor para lograr una adecuada adherencia a su tratamiento con el fin de mejorar su calidad de vida”.

Contáctanos a través de la siguiente dirección de mail: soportepacientes@sanofi.com

En Uruguay:

Importado y distribuido por:

Sanofi-Aventis Uruguay S.R.L.

Dr. Héctor Miranda 2361 oficina 1001

D.T.: Q.F. María José Bocage

Ley 15443

Reg. M.S.P. N° 42787.