

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Naglazyme 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml de solução contém 1 mg de galsulfase. Um frasco de 5 ml contém 5 mg de galsulfase.

Galsulfase é uma forma recombinante da N-acetilgalactosamina 4-sulfatase humana e é produzida por tecnologia ADN recombinante, utilizando cultura de células mamíferas de Ovário de Hamster Chinês (CHO).

Excipientes

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 0,8 mmol (18,4 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Concentrado para solução para perfusão.

Uma solução transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo claro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Naglazyme está indicado para terapêutica de substituição enzimática prolongada em doentes com diagnóstico confirmado de Mucopolissacaridose VI (MPS VI; deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase; síndrome de Maroteaux-Lamy) (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Tal como acontece com todas as perturbações lisossômicas genéticas, é da máxima importância, sobretudo nas formas mais graves, iniciar o tratamento o mais cedo possível, antes do aparecimento de manifestações clínicas irreversíveis da doença.

O tratamento com Naglazyme deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com MPS VI ou outras doenças metabólicas hereditárias. A administração de Naglazyme deve ser efetuada num ambiente clínico adequado onde esteja prontamente disponível equipamento de ressuscitação para a resolução de emergências médicas.

Posologia

O regime de dosagem recomendado para a galsulfase é de 1 mg/kg de peso corporal, uma vez por semana, administrado por perfusão intravenosa ao longo de 4 horas.

*Populações especiais*

*Idosos*

A segurança e a eficácia de Naglazyme em doentes com mais de 65 anos não foram estabelecidas. Não é possível recomendar nenhuma dosagem alternativa para estes doentes.

*Insuficiência renal e afeção hepática*

A segurança e a eficácia de Naglazyme em doentes com insuficiência renal e afeção hepática não foram avaliadas (ver secção 5.2). Não é possível recomendar nenhum regime posológico alternativo para estes doentes.

#### *População pediátrica*

Não existem considerações especiais no que diz respeito à administração de Naglazyme na população pediátrica. Os dados atualmente disponíveis são descritos na secção 5.1.

#### Modo de administração

A velocidade inicial de perfusão deve ser ajustada de modo a que aproximadamente 2,5% da solução total seja administrada durante a primeira hora e o volume restante (aproximadamente 97,5%) ao longo das 3 horas seguintes.

No caso de doentes suscetíveis a sobrecarga de volume e peso inferior a 20 kg, é de ponderar a utilização de sacos de perfusão de 100 ml; neste caso, a velocidade de perfusão (ml/min) deve ser reduzida de modo a que a duração total não seja inferior a 4 horas.

Para informações sobre o pré-tratamento, consultar a secção 4.4. e para mais instruções, ver a secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Tratamento de doentes com as vias respiratórias comprometidas

O cuidado e o tratamento de doentes com vias respiratórias comprometidas por limitação deve ser feito com precaução e deve proceder-se a uma vigilância rigorosa da utilização de anti-histamínicos e outros medicamentos com ação sedativa. Deve também considerar-se a possibilidade de utilizar pressão positiva das vias respiratórias durante o sono bem como uma potencial traqueostomia em situações clinicamente apropriadas.

Poderá ser necessário adiar a administração da perfusão de Naglazyme em doentes que apresentem doença febril ou respiratória aguda.

#### Tratamento de reações associadas à perfusão

Doentes tratados com Naglazyme desenvolveram reações associadas à perfusão, definidas como quaisquer reações adversas ocorridas durante a perfusão ou até ao fim do dia da perfusão (ver secção 4.8).

Com base em dados obtidos durante os ensaios clínicos de Naglazyme, prevê-se que a maioria dos doentes venha a desenvolver anticorpos IgG à galsulfase num período de 4 a 8 semanas após o início do tratamento.

Nos ensaios clínicos de Naglazyme, as reações associadas à perfusão foram geralmente contornáveis pela interrupção ou abrandamento da velocidade da perfusão e por (pré-) tratamento dos doentes com anti-histamínicos e/ou antipiréticos (paracetamol), permitindo assim que o doente prosseguisse o tratamento.

Como há uma experiência reduzida na retoma do tratamento após interrupção prolongada, esta deve ser feita com precaução tendo em conta o risco teoricamente acrescido de uma reação de hipersensibilidade.

Com a administração de Naglazyme, recomenda-se que sejam administrados aos doentes medicamentos de pré-tratamento (anti-histamínicos com ou sem antipiréticos) aproximadamente 30 a 60 minutos antes do início da perfusão, por forma a minimizar a potencial ocorrência de reações associadas à perfusão.

No caso de reações ligeiras ou moderadas associadas à perfusão, deve considerar-se o tratamento com anti-histamínicos e paracetamol e/ou uma diminuição da velocidade da perfusão para metade da velocidade a que ocorreu a reação.

No caso de uma única reação grave associada à perfusão, a perfusão deve ser suspensa até os sintomas estarem resolvidos, devendo considerar-se o tratamento com anti-histamínicos e paracetamol. A perfusão pode ser retomada com uma diminuição da velocidade de perfusão para 50 a 25% da velocidade a que ocorreu a reação.

Em caso de recorrência de reação moderada à perfusão ou de repetição do desafio após uma única reação grave à perfusão, deve considerar-se a utilização de pré-tratamento (anti-histamínicos e paracetamol e/ou corticosteroides) e uma diminuição da velocidade da perfusão para 50 a 25% da velocidade a que ocorreu a reação anterior.

Tal como acontece com qualquer medicamento proteico intravenoso, são possíveis reações graves de hipersensibilidade do tipo alérgico. Se ocorrer este tipo de reações, recomenda-se a suspensão imediata de Naglazyme, devendo iniciar-se um tratamento médico adequado. Devem cumprir-se as normas médicas em vigor para tratamento de emergência. Em doentes que manifestaram reações alérgicas durante a perfusão com Naglazyme, é necessário tomar precauções após a repetição da exposição; durante as perfusões, deve estar disponível pessoal devidamente preparado e equipamento para ressuscitação de emergência (incluindo epinefrina). A hipersensibilidade grave ou potencialmente fatal é uma contra-indicação para a repetição da exposição, se a hipersensibilidade não for controlável. Ver também secção 4.3.

#### Compressão da espinal medula ou medula cervical

A compressão da espinal medula/medula cervical (SCC) com a mielopatia daí resultante é uma complicação conhecida e grave que pode dever-se a MPS VI. Houve notificações pós-comercialização de doentes tratados com Naglazyme que sentiram o início ou o agravamento de SCC exigindo cirurgia de descompressão. Os doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de compressão da espinal medula/medula cervical (incluindo dores nas costas, paralisia dos membros abaixo do nível de compressão, incontinência urinária e fecal), devendo ser tratados da forma adequada.

#### Risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda

É necessário tomar precauções durante a administração de Naglazyme a doentes suscetíveis a sobrecarga de volume; tais como doentes com peso igual ou inferior a 20 kg, doentes com doença respiratória aguda subjacente ou doentes com compromisso da função cardíaca e/ou respiratória, devido à possibilidade de insuficiência cardíaca congestiva. Devem estar prontamente disponíveis medidas de monitorização e a assistência médica adequada durante a perfusão de Naglazyme. Alguns doentes podem exigir tempos de observação prolongados, os quais deverão basear-se nas necessidades individuais de cada doente (ver secção 4.2).

#### Reações imunomediadas

Foram observadas reações mediadas por complexo imune de Tipo III, incluindo glomerulonefrite membranosa, com a utilização de Naglazyme. Se ocorrerem reações imunomediadas, deve considerar-

se a suspensão da administração de Naglazyme e iniciar-se um tratamento médico adequado. Os riscos e benefícios da readministração de Naglazyme após uma reação imunomediada devem ser considerados (ver secção 4.2).

#### Dieta restrita ao sódio

Este medicamento contém 0,8 mmol (18,4 mg) de sódio por frasco para injetáveis e é administrado sob a forma de uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (ver secção 6.6). Esta informação deverá ser tida em consideração no caso de doentes sujeitos a uma dieta com controlo de sódio.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Para Naglazyme, não se encontram disponíveis dados clínicos relativos a gravidezes expostas a este tratamento. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos sobre a gravidez ou o desenvolvimento embrio-fetal (ver secção 5.3). Naglazyme não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

##### Amamentação

Não se sabe se a galsulfase é excretada no leite materno, pelo que a amamentação deverá ser suspensa durante o tratamento com Naglazyme.

##### Fertilidade

Foram realizados estudos da reprodução em ratas e em coelhos com doses até 3 mg/kg/dia, os quais não forneceram evidência de redução da fertilidade ou de lesões para o embrião ou para o feto causadas por Naglazyme.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Devido ao baixo número de doentes nos ensaios clínicos, os dados relativos aos acontecimentos adversos (AA) de todos os estudos de Naglazyme foram reunidos e analisados numa única análise de segurança dos ensaios clínicos.

Todos os doentes tratados com NAGLAZYME (59/59) notificaram pelo menos um AA. A maioria (42/59; 71%) dos doentes manifestou pelo menos uma reação adversa ao medicamento. As reações adversas mais frequentes foram pirexia, erupção cutânea, comichão, urticária, arrepios/calafrios, náuseas, dores de cabeça, dor abdominal, vômitos e dispneia. As reações adversas graves incluíram edema laríngeo, apneia, pirexia, urticária, insuficiência respiratória, angioedema, asma e reação anafilactóide.

Foram observadas reações à perfusão, definidas como reações adversas ocorridas durante as perfusões de Naglazyme ou até ao final do dia da perfusão, em 33 (56%) dos 59 doentes tratados com Naglazyme em cinco estudos clínicos. As reações à perfusão tiveram início logo na Semana 1 e chegaram mesmo a ocorrer na Semana 146 do tratamento com Naglazyme, e ocorreram durante múltiplas perfusões embora nem sempre em semanas consecutivas. Os sintomas muito frequentes destas reações à perfusão foram pirexia, arrepios/calafrios, erupção cutânea, urticária e dispneia. Os sintomas frequentes das reações à perfusão foram comichão, vômitos, dor abdominal, náuseas, hipertensão, dores de cabeça, dor no peito, eritema, tosse, hipotensão, angioedema, insuficiência respiratória, tremor, conjuntivite, mal-estar, broncospasmo e artralgia.

As reações adversas estão indicadas no Quadro 1 por classe de sistema de órgãos.

As reações estão indicadas segundo a convenção de frequência da MedDRA. Reações adversas muito frequentes são aquelas que registam uma frequência > 1/10. As reações frequentes têm uma frequência situada entre > 1/100 e < 1/10. Devido à reduzida população de doentes, uma reação adversa num único doente é classificada como frequente.

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas notificadas durante o período pós-comercialização são incluídas numa categoria de frequência de “desconhecido”.

Em geral, foi registado um caso de apneia do sono em todos os estudos clínicos.

### Quadro 1: Frequência de reações adversas ao medicamento com Naglazyme

MedDRA Classe de sistemas de órgãos	MedDRA Termo preferencial	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia, choque	Desconhecido
Infeções e infestações	Faringite <sup>1</sup> , gastroenterite <sup>1</sup>	Muito frequentes
Doenças do sistema nervoso	Arreflexia <sup>1</sup> , dores de cabeça	Muito frequentes
	Tremor	Frequentes
	Parestesia	Desconhecido
Afeções oculares	Conjuntivite <sup>1</sup> , opacidade da córnea <sup>1</sup>	Muito frequentes
Cardiopatias	Bradycardia, taquicardia, cianose	Desconhecido
Afeções do ouvido e do labirinto	Dor de ouvidos <sup>1</sup> , audição afetada <sup>1</sup>	Muito frequentes
Vasculopatias	Hipertensão <sup>1</sup>	Muito frequentes
	Hipotensão	Frequentes
	Palidez	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia <sup>1</sup> , congestão nasal <sup>1</sup>	Muito frequentes
	Apneia <sup>1</sup> , tosse, insuficiência respiratória, asma, broncospasmo	Frequentes
	Edema laríngeo, hipoxia, taquipnéia	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal <sup>1</sup> , hérnia umbilical <sup>1</sup> , vômitos, náuseas	Muito frequentes
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Angioedema <sup>1</sup> , erupção cutânea <sup>1</sup> , urticária, comichão	Muito frequentes
	Eritema	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor <sup>1</sup> , dor no peito <sup>1</sup> , calafrios <sup>1</sup> , mal-estar <sup>1</sup> , pirexia	Muito frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Muito frequentes

<sup>1</sup>Reações notificadas com mais frequência no braço ativo do estudo controlado por placebo do que no braço do placebo; frequência determinada com base em 39 doentes do estudo cego da Fase 3.

Outras reações de frequência conhecida foram notificadas por 59 doentes tratados com Naglazyme provenientes dos cinco ensaios clínicos.

Foram notificadas reações de frequência desconhecida no período pós-comercialização.

Em quatro doentes com menos de 1 ano de idade, o perfil global de segurança de uma dose superior (2 mg/kg/semana) não diferiu de forma clinicamente significativa do da dose recomendada de 1 mg/kg/semana, tendo-se mostrado compatível com o perfil de segurança de Naglazyme em crianças com mais idade.

### ***Imunogenicidade***

Entre os 59 doentes tratados com Naglazyme nos estudos clínicos, 54 fizeram análises de anticorpos IgG. 53/54 doentes (98%) obtiveram resultados positivos relativamente a anticorpos IgG contra a galsulfase.

Foi realizada uma análise de anticorpos abrangente em 48 doentes com base em dados de três estudos clínicos.

Embora uma maior proporção de indivíduos com títulos de anticorpos totais altos tenha sofrido reações recorrentes às perfusões, não foi possível prever a frequência nem a gravidade com base no título de anticorpos antigalsulfase. Da mesma forma, o desenvolvimento de anticorpos não é sinal de diminuição de eficácia embora indivíduos com resposta limitada em parâmetros de endurance ou glicosaminoglicanos na urina (GAGs) tenham tido tendência para títulos de antigalsulfase de pico mais altos do que aqueles com resposta boa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

Vários doentes receberam a respetiva dose total de Naglazyme a uma velocidade de perfusão aproximadamente duas vezes superior à recomendada, sem acontecimentos adversos aparentes.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos para o aparelho digestivo e metabolismo – enzimas, código ATC: A16AB08.

As perturbações do armazenamento de mucopolissacarídeos são provocadas pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas para o catabolismo de glicosaminoglicanos (GAGs). A MPS VI é uma perturbação heterogénea e multissistémica caracterizada pela deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, uma hidrolase lisossômica que catalisa a hidrólise da estrutura de base de sulfato de glicosaminoglicano, sulfato de dermatano. Atividade reduzida ou inexistente da N-acetilgalactosamina 4-sulfatase resulta na acumulação de sulfato de dermatano em muitos tipos de células e tecidos.

A fundamentação lógica para a terapêutica de substituição enzimática é restaurar um nível de atividade enzimática suficiente para hidrolisar o substrato acumulado e evitar mais acumulação.

Galsulfase purificada, uma forma recombinante de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase humana, é uma glicoproteína com um peso molecular de aproximadamente 56 kD. A galsulfase é constituída por 495 aminoácidos após clivagem do terminal N. A molécula contém 6 locais de alteração de oligossacarídeo ligado a N. Após perfusão intravenosa, a galsulfase é rapidamente retirada da

circulação e absorvida pelas células em lisossomas, mais provavelmente através de recetores de manose-6-fosfato.

Três estudos clínicos realizados com Naglazyme incidiram na avaliação das manifestações sistémicas da MPS VI como resistência, mobilidade das articulações, dor e rigidez nas articulações, obstrução das vias respiratórias superiores, destreza manual e acuidade visual.

A segurança e a eficácia de Naglazyme foi avaliada num estudo de Fase 3, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, realizado com 39 doentes de MPS VI com idades compreendidas entre os 5 e os 29 anos. A maioria dos doentes eram de estatura baixa, apresentavam resistência deficiente e sintomas musculoesqueléticos. Foram inscritos no estudo doentes que, na linha de base, conseguiam andar mais de 5 metros (m) mas menos de 250 m em 6 minutos de um teste de caminhada de 12 minutos, ou menos de 400 m no ponto de tempo de 12 minutos.

Os doentes receberam 1 mg/kg de galsulfase ou placebo todas as semanas durante um total de 24 semanas. O ponto final primário de eficácia foi o número de metros percorridos em 12 minutos na Semana 24 em comparação com o número de metros percorrido na linha de base. Os pontos finais secundários de eficácia foram a quantidade de degraus subidos em três minutos e a excreção de glicosaminoglicano na urina dos doentes tratados em comparação com placebo na Semana 24. Trinta e oito doentes foram subsequentemente inscritos num estudo de etiqueta aberta de prolongamento em que receberam 1 mg/kg de galsulfase todas as semanas.

Após 24 semanas de terapêutica, os doentes tratados com Naglazyme revelaram uma melhoria de  $92 \pm 40$  na distância percorrida em 12 minutos, relativamente a doentes tratados com placebo ( $p = 0,025$ ). Doentes tratados revelaram uma melhoria de 5,7 degraus por minuto numa subida de escadas de 3 minutos, relativamente a doentes tratados com placebo. Os doentes tratados também revelaram uma descida média da excreção de glicosaminoglicano na urina de  $238 \pm 17,8$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  de creatinina ( $\square$  Erro Padrão [SE]) após 24 semanas de tratamento, relativamente a doentes tratados com placebo. Os resultados GAG aproximaram-se dos valores normais para a idade no grupo de tratamento de Naglazyme.

Num estudo adicional de Fase 4, randomizado, de duas dosagens, quatro doentes de MPS VI com menos de 1 ano de idade foram tratados com 1 ou 2 mg/kg/semana durante 53 a 153 semanas.

Embora limitadas pelo reduzido número de doentes que participaram no estudo, as conclusões que é possível retirar deste estudo são as seguintes:

O tratamento com Naglazyme revelou melhoria, ou ausência de agravamento, do dismorfismo facial. Não impediu a progressão da displasia esquelética e o desenvolvimento de hérnias, nem impediu a progressão do enevoamento da córnea. A taxa de crescimento permaneceu normal durante este reduzido período de seguimento. Observou-se melhoria da audição em pelo menos um dos ouvidos em todos os quatro doentes. Os níveis de GAG na urina diminuíram em mais de 70%, o que é concordante com os resultados obtidos em doentes mais velhos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da galsulfase foi avaliada em 13 doentes com MPS VI que receberam 1 mg/kg de galsulfase sob a forma de uma perfusão de 4 horas. Após 24 semanas de tratamento a concentração plasmática máxima ( $C_{\text{max}}$ ) média ( $\square$  Desvio Padrão [DP]) foi  $2.357 (\pm 1.560)$  ng/ml e a média ( $\square$  DP) da área abaixo da curva de concentração plasmática-tempo ( $AUC_{0-t}$ ) foi  $5.860 (\square 4.184)$  h  $\square$  ng/ml. O volume médio de distribuição ( $V_z$ ) ( $\square$  DP) foi  $316 (\square 752)$  ml/kg e a clearance plasmática (CL) média ( $\square$  DP) foi  $7,9 (\square 14,7)$  ml/min/kg. A média da semivida ( $t_{1/2}$ ) de eliminação ( $\square$  DP) foi  $22,8 (\square 10,7)$  minutos na Semana 24.

Os parâmetros farmacocinéticos em doentes de Fase 1 permaneceram estáveis ao longo de um período prolongado (ao longo de pelo menos 194 semanas).

A galsulfase é uma proteína e prevê-se que seja metabolicamente degradada através de hidrólise péptica. Consequentemente, não é de esperar que a função hepática deficiente afete a farmacocinética da galsulfase de forma clinicamente significativa. A eliminação renal da galsulfase é considerada uma via menor para a clearance (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida ou no desempenho da reprodução em geral ou no desenvolvimento embrio-fetal em ratos ou coelhos. Não foi investigada a toxicidade peri e pós-natal. Não se prevê qualquer potencial genotóxico e carcinogénico.

Não é conhecida a causa de relevância clínica da toxicidade hepática (hiperplasia do canal biliar/inflamação periportal), observada com doses clinicamente relevantes no estudo de toxicidade de doses repetidas em macacos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio,  
Fosfato monossódico, mono-hidrato,  
Fosfato dissódico, hepta-hidrato,  
Polissorbato 80,  
Água para preparações injetáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

Frascos não abertos: 3 anos.

Soluções diluídas: A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante um máximo de 4 dias à temperatura ambiente (23 °C – 27 °C).

De um ponto de vista de segurança microbiológica, Naglazyme deve ser utilizado imediatamente.

Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem, normalmente, exceder 24 horas a 2 °C a 8 °C, seguindo-se um máximo de 24 horas à temperatura ambiente (23 °C a 27 °C) durante a administração.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com um tampão (borracha de clorobutilo siliconizado) e um vedante (alumínio com uma tampa extraível (polipropileno)).

Tamanho das embalagens: 1 e 6 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Cada frasco para injetáveis de Naglazyme destina-se a uma única utilização. O concentrado para solução para perfusão tem que ser diluído com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão, utilizando técnica asséptica. Recomenda-se que a solução de Naglazyme diluída seja administrada aos doentes utilizando um conjunto para perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### Preparação da perfusão de Naglazyme (deve utilizar-se técnica asséptica)

O número de frascos para injetáveis a serem diluídos, com base no peso individual de cada doente, tem que ser determinado e retirado do frigorífico aproximadamente 20 minutos antes, para permitir que atinjam a temperatura ambiente.

Antes da diluição, cada frasco para injetáveis deve ser inspecionado relativamente a partículas e descoloração. A solução transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo claro tem que estar isenta de partículas visíveis.

De um saco de perfusão de 250 ml, deverá retirar e eliminar um volume de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) igual ao volume total de Naglazyme a ser adicionado. Para doentes suscetíveis a sobrecarga do volume de fluido e com peso inferior a 20 kg, deve considerar-se a possibilidade de utilizar sacos de perfusão de 100 ml; neste caso, a velocidade de perfusão (ml/min) deve ser reduzida de forma a que a duração total não seja inferior a 4 horas. Quando se utilizam sacos de 100 ml, o volume de Naglazyme deve ser diretamente adicionado ao saco de perfusão.

O volume de Naglazyme deve ser adicionado lentamente à solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para a perfusão.

A solução deve ser misturada ligeiramente antes da perfusão.

A solução deve ser inspecionada visualmente relativamente a partículas, antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções transparentes e incolores sem partículas visíveis.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlanda

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/324/001  
EU/1/05/324/002

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 24 janeiro 2006  
Data da última renovação: 26 de janeiro de 2011

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/YYYY

Pode encontrar informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio Web da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

BioMarin Pharmaceutical Inc.  
46 Galli Drive, Novato, CA 94949  
Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlanda

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: resumo das características do medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E  
CARTONAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Naglazyme  
1 mg/ml  
Concentrado para solução para perfusão  
Galsulfase

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA ATIVA(S) ATIVA(S)**

Cada ml de solução contém 1 mg de galsulfase. Um frasco para injetáveis de 5 ml contém 5 mg de galsulfase.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio,  
Polissorbato 80,  
Fosfato monossódico, mono-hidrato  
Fosfato dissódico, hepta-hidrato  
Água para preparações injetáveis  
Para mais informações, consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 frasco de concentrado para solução injetável  
6 frascos de concentrado para solução injetável  
5 mg/5 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo  
Administração por via intravenosa

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico  
Não congelar

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Apenas para uma única utilização  
Toda a solução que não for utilizada deverá ser eliminada

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlanda

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/324/001 1 frasco  
EU/1/05/324/002 6 frascos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

A justificação para não inclusão de informação em Braille foi aceite.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS de 5 ml, transparente, de tipo 1**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Naglazyme, 1 mg/ml, concentrado para solução para perfusão  
Galsulfase  
Administração por via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 mg/5 ml

**6. OUTRAS**

Conservar no frigorífico  
Não congelar

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Naglazyme 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão Galsulfase

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é este medicamento e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado este medicamento
3. Como é administrado este medicamento
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar este medicamento
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é este medicamento e para que é utilizado**

Naglazyme é utilizado para tratar doentes com MPS VI (Mucopolissacaridose VI).

As pessoas com MPS VI apresentam um nível baixo, ou mesmo ausência, de uma enzima designada N-acetilgalactosamins 4-sulfatase, que decompõe determinadas substâncias (glicosaminoglicanos) no corpo. Como resultado, estas substâncias não são devidamente decompostas e processadas pelo corpo e acumulam-se em muitos tecidos do corpo, causando os sintomas da MPS VI.

#### **Como funciona este medicamento**

Este medicamento contém uma enzima recombinante chamada galsulfase. Esta enzima pode substituir a enzima natural, que está em falta nos doentes com MPS VI. Foi demonstrado que o tratamento melhora a capacidade de andar e de subir escadas e reduz os níveis de glicosaminoglicanos no organismo. Este medicamento pode melhorar os sintomas de MPS VI.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado este medicamento**

##### **Não deve receber este medicamento**

- Se teve reações alérgicas (de hipersensibilidade) graves ou potencialmente fatais à galsulfase ou a qualquer outro componente de Naglazyme e a readministração do medicamento não foi bem sucedida.

##### **Advertências e precauções**

- Se for tratado com Naglazyme, poderá desenvolver reações associadas à perfusão durante o tratamento com Naglazyme. Uma reação associada à perfusão é qualquer efeito secundário que ocorra durante a perfusão ou até ao fim do dia de perfusão (ver secção 4 – Possíveis efeitos secundários). Caso tenha uma destas reações, deve contactar imediatamente o seu médico.
- Se tiver uma reação alérgica, o seu médico pode retardar ou suspender a perfusão. O seu médico pode também administrar-lhe outros medicamentos para tratar as eventuais reações alérgicas.
- Se tiver febre ou dificuldade em respirar antes de utilizar este medicamento, fale com o seu médico sobre a possibilidade de atrasar a sua perfusão de Naglazyme.

- Se tiver uma condição cardíaca subjacente, informe o seu médico em qualquer momento durante o tratamento com Naglazyme. O seu médico poderá ajustar a perfusão com base nesta informação.
- Este medicamento não foi testado em doentes com problemas dos rins ou do fígado. Se tiver insuficiência renal ou hepática, fale com o seu médico.
- Fale com o seu médico se sentir dores musculares, dormência nos braços ou nas pernas, ou quaisquer problemas de intestinos ou de bexiga uma vez que podem ser causados por pressão na espinal medula.

### **Outros medicamentos e Naglazyme**

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Gravidez e amamentação**

Naglazyme não deve ser administrado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento. Não se sabe se a galsulfase é excretada no leite materno, pelo que a amamentação deverá ser suspensa durante o tratamento com Naglazyme. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não foram efetuados estudos relativos aos efeitos sobre a capacidade de conduzir ou de manobrar máquinas.

### **Este medicamento contém sódio**

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 0,8 mmol (18,4 mg) de sódio e é administrado em cloreto de sódio 9 mg/ml solução injetável. Esta informação deve ser tida em conta no caso de doentes sujeitos a dieta com controlo de sal (sódio).

## **3. Como é administrado este medicamento**

O seu médico ou enfermeiro administrar-lhe-á Naglazyme.

A dose que recebe baseia-se no seu peso corporal. A dose recomendada é de 1 mg/kg de peso corporal, uma vez por semana, administrado gota a gota numa veia (por perfusão intravenosa). Cada perfusão tardará aproximadamente 4 horas. Durante a primeira hora, a velocidade de perfusão será lenta (cerca de 2,5% da solução total), sendo o volume restante (aproximadamente 97,5%) administrado ao longo das 3 horas seguintes.

### **Se lhe for administrado mais Naglazyme do que deveria**

Naglazyme é administrado sob a supervisão de um enfermeiro ou de um médico, os quais verificarão se foi administrada a dose correta e agirão em conformidade, se necessário.

### **Caso se tenha esquecido de tomar este medicamento**

Se faltar uma perfusão de Naglazyme, consulte o seu médico. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários foram observados principalmente enquanto o medicamento estava a ser administrado aos doentes ou pouco tempo depois (“reações associadas à perfusão”). Os efeitos secundários mais graves foram a face inchada e febre (muito frequentes); intervalos mais longos do

que o normal entre cada respiração, dificuldade em respirar, asma e urticária (frequentes); e inchaço da língua e da garganta, e reação alérgica grave a este medicamento (frequência desconhecida). Se tiver uma reação deste tipo, **informe imediatamente o seu médico**. Poderá ser necessário administrar-lhe outros medicamentos para prevenir uma reação alérgica (por exemplo, anti-histamínicos e/ou corticosteroides) ou reduzir a febre (antipiréticos). Os sintomas mais frequentes de reações associadas à perfusão incluem febre, arrepios, erupção cutânea, urticária e falta de ar.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Dores de garganta
- Gastroenterite
- Reflexos deficientes
- Dores de cabeça
- Inflamação ocular
- Visão embaçada
- Audição afetada
- Tensão alta
- Congestão nasal
- Umbigo proeminente
- Vômitos
- Náuseas
- Comichão
- Dores (incluindo dores de ouvidos, abdominais, nas articulações e no peito)
- Mal-estar

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Tremor
- Tensão baixa
- Tosse
- Peira
- Vermelhidão da pele

Outros efeitos secundários de frequência desconhecida:

- Choque
- Formigueiro
- Diminuição da frequência cardíaca
- Aumento da frequência cardíaca
- Pele azulada
- Palidez da pele
- Baixo oxigénio no sangue
- Respiração rápida

Se tiver algum destes sintomas ou outros sintomas não indicados neste folheto, fale imediatamente com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar este medicamento

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos não abertos:

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Soluções diluídas:

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante um máximo de 4 dias à temperatura ambiente (23 °C – 27 °C).

Do ponto de vista da segurança microbiológica, o produto deve ser usado imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem, normalmente, exceder 24 horas a 2 °C a 8 °C, seguindo-se um máximo de 24 horas à temperatura ambiente (23 °C – 27 °C) durante a administração.

Não tome Naglazyme se este contiver partículas visíveis.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Naglazyme

- A substância ativa é galsulfase. Um ml de Naglazyme contém 1 mg de galsulfase. Um frasco de 5 ml contém 5 mg de galsulfase. A galsulfase é N-acetilgalactosamina 4-sulfatase humana recombinante, produzida por células de ovários de hamster chinês, geneticamente manipuladas.
- Os outros componentes são: cloreto de sódio, fosfato monossódico mono-hidrato, fosfato dissódico hepta-hidrato, polissorbatos 80, água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Naglazyme e conteúdo da embalagem

Naglazyme é fornecido sob a forma de um concentrado para solução para perfusão. O concentrado transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo claro tem que estar isento de partículas visíveis. A solução tem que ser mais diluída antes de poder ser utilizada para perfusão.

**Tamanho das embalagens:** 1 e 6 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlanda

#### **Fabricante**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlanda

### Este folheto foi revisto pela última vez em MM/YYYY

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

*Naglazyme não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma perfusão, à exceção dos referidos abaixo.*

Cada frasco de Naglazyme destina-se a uma única utilização. O concentrado para solução para perfusão tem que ser diluído com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão, utilizando técnica asséptica. Recomenda-se que a solução de Naglazyme diluída seja administrada aos doentes utilizando um conjunto para perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **Preparação da perfusão de Naglazyme (utilizar técnica asséptica)**

O número de frascos a serem diluídos, com base no peso individual de cada doente, tem que ser determinado e retirado do frigorífico aproximadamente 20 minutos antes, para permitir que atinjam a temperatura ambiente.

Antes da diluição, cada frasco deve ser inspecionado relativamente a partículas e descoloração. A solução transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo claro tem que estar isenta de partículas visíveis.

De um saco de perfusão de 250 ml, deve retirar e eliminar um volume de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) igual ao volume total de Naglazyme a ser adicionado. Para doentes suscetíveis a sobrecarga do volume de fluido e com peso inferior a 20 kg, deve considerar-se a possibilidade de utilizar sacos de perfusão de 100 ml; neste caso, a velocidade de perfusão (ml/min) deve ser reduzida de forma a que a duração total não seja inferior a 4 horas. Quando se utilizam sacos de 100 ml, o volume de Naglazyme deve ser diretamente adicionado ao saco de perfusão.

O volume de Naglazyme deve ser adicionado lentamente à solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para a perfusão.

A solução deve ser misturada ligeiramente antes da perfusão.

A solução deve ser inspecionada visualmente relativamente a partículas, antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções transparentes e incolores sem partículas visíveis.