

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Pombiliti 105 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 105 mg de cipaglicosidase alfa.  
Após a reconstituição de cada frasco para injetáveis (ver secção 6.6), a solução concentrada contém 15 mg de cipaglicosidase alfa\* por ml.

\*A  $\alpha$ -glucosidase ácida humana com N-glicanos bis-fosforilados (bis-M6P) é produzida em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 10,5 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (Pó para concentrado)

Pó liofilizado branco a ligeiramente amarelado

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Pombiliti (cipaglicosidase alfa) é uma terapêutica de substituição enzimática a longo prazo utilizada em combinação com o estabilizador de enzimas miglustato para o tratamento de adultos com doença de Pompe de início tardio (deficiência de  $\alpha$ -glucosidase ácida [GAA]).

### 4.2 Posologia e modo de administração

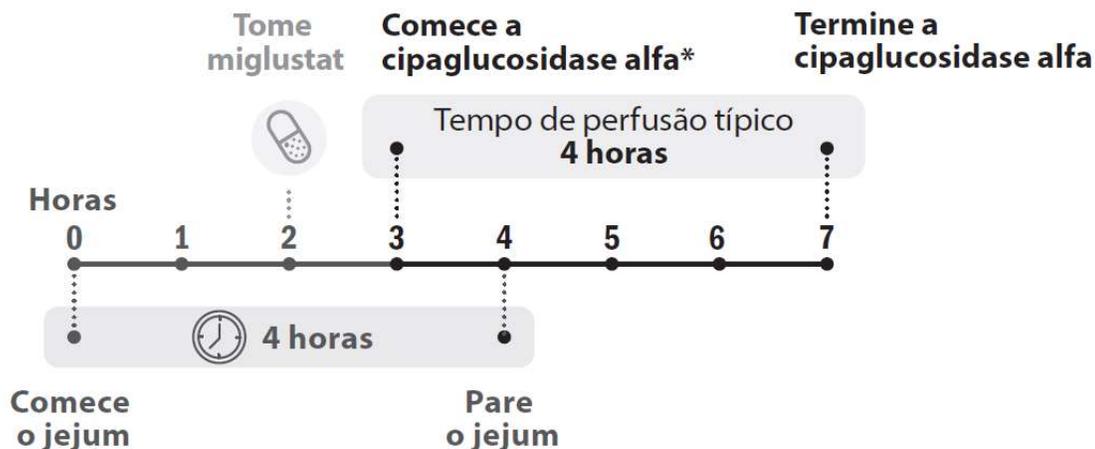
O tratamento deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com doença de Pompe ou outras doenças metabólicas ou neuromusculares hereditárias.

A cipaglicosidase alfa tem de ser utilizada em combinação com miglustato 65 mg cápsulas. Por esse motivo, o resumo das características do medicamento (RCM) para o miglustato 65 mg cápsulas deve ser consultado antes de tomar cipaglicosidase alfa, relativamente ao número de cápsulas (com base no peso corporal), cronograma da dose e jejum.

## Posologia

A dose recomendada de cipaglicosidase alfa é de 20 mg/kg de peso corporal em semanas alternadas. A perfusão de Pombiliti deverá ter início 1 hora após a toma das cápsulas de miglustato. No caso de atraso da perfusão, o início da perfusão não deve exceder 3 horas desde a toma de miglustato.

**Figura 1. Dose – cronograma**



\* A perfusão de cipaglicosidase alfa deverá ter início 1 hora após a toma das cápsulas de miglustato. No caso de atraso da perfusão, o início da perfusão não deverá exceder 3 horas após a toma de miglustato.

A resposta do doente ao tratamento deve ser rotineiramente avaliada com base numa avaliação abrangente de todas as manifestações clínicas da doença. No caso de uma resposta insuficiente ou de riscos de segurança intoleráveis, deve ser considerada a descontinuação do tratamento de cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato, ver secção 4.4. Ambos os medicamentos devem ser continuados ou descontinuados.

### *Mudar os doentes de outra terapêutica de substituição enzimática (TSE)*

Se o doente está a mudar de outra TSE para cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato, o doente pode iniciar o tratamento com a terapêutica cipaglicosidase alfa-miglustato na data agendada para a dosagem seguinte (ou seja, aproximadamente 2 semanas após a última administração da TSE).

Os doentes que mudaram de outra TSE para cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato devem ser aconselhados para continuar com quaisquer pré-medicações utilizadas com a terapêutica de TSE anterior para minimizar as reações associadas à perfusão (RAP). Consoante a tolerabilidade, a pré-medicação pode ser modificada (ver secção 4.4).

### *Dose esquecida*

Se a perfusão de cipaglicosidase alfa não puder ser iniciada num prazo de 3 horas da administração oral de miglustato, remarcar o tratamento de cipaglicosidase alfa e miglustato para, pelo menos, 24 horas depois de tomar miglustato. Se o cipaglicosidase alfa e o miglustato forem ambos esquecidos, o tratamento deverá ocorrer logo que possível.

## Populações especiais

### *Idosos*

A experiência com a utilização de cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato em doentes com idade superior a 65 anos é limitada. Não é necessário ajustamento posológico em idosos (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal e hepático*

A segurança e a eficácia de cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato não foram avaliadas em doentes com insuficiência renal e/ou hepática. Ao administrar, em semanas alternadas, não é de esperar que uma exposição aumentada de miglustato no plasma como resultado de insuficiência renal ou hepática grave, tenha um impacto significativo nas exposições de cipaglicosidase alfa e não se antecipa que afete a eficácia e segurança da cipaglicosidase alfa de forma clinicamente significativa. Nenhum ajuste de dose é necessário nos doentes com insuficiência renal. A segurança e a eficácia da cipaglicosidase alfa não foi avaliada nos doentes com insuficiência hepática e não pode ser recomendado qualquer regime posológico para estes doentes.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato em doentes pediátricos com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Cipaglicosidase alfa deve ser administrado por perfusão intravenosa.

A perfusão da dose de 20 mg/kg é normalmente administrada ao longo de 4 horas se tolerado. A perfusão deve ser administrada de forma gradual. Recomenda-se uma taxa de perfusão inicial de cipaglicosidase alfa de 1 mg/kg/h. A taxa de perfusão pode ser aumentada gradualmente em 2 mg/kg/h aproximadamente a cada 30 minutos se não existirem sinais de RAP até ser atingida uma taxa de perfusão máxima de 7 mg/kg/h. A taxa de perfusão deve ser orientada pela experiência anterior do doente durante a perfusão. A taxa de perfusão pode ser abrandada ou temporariamente interrompida em caso de RAP ligeira a moderada. Em caso de reação alérgica grave, anafilaxia, RAP séria ou grave, a administração deve ser imediatamente interrompida e o tratamento médico apropriado deve ser iniciado (ver secções 4.3 e 4.4).

### *Perfusão em casa*

A perfusão de cipaglicosidase alfa em casa pode ser considerada para doentes que estão a tolerar bem as suas perfusões e não têm historial de RAP moderada ou grave durante alguns meses. A decisão de um(a) doente receber perfusões em casa deverá ser tomada após a avaliação e recomendação por parte do clínico responsável pelo tratamento. As comorbidades de um doente e a capacidade para aderir aos requisitos da perfusão em casa têm de ser tidos em conta ao avaliar o doente quanto a elegibilidade para receber perfusões em casa. Os seguintes critérios devem ser considerados:

- O doente não pode ter qualquer doença concomitante em curso, na opinião do médico, possa afetar a capacidade do doente para tolerar a perfusão.
- O doente é considerado clinicamente estável. Uma avaliação abrangente tem de ser efetuada antes do início da perfusão em casa.
- O doente tem de ter recebido perfusões de cipaglicosidase alfa supervisionado por um médico com experiência na gestão da doença de Pompe durante alguns meses, quer seja num hospital quer seja noutra instalação de cuidados em ambulatório adequada. A documentação de perfusões bem toleradas é um pré-requisito para o início da perfusão em casa.
- O doente tem de estar disposto e ser capaz de cumprir os procedimentos de perfusão em casa.
- A infraestrutura, recursos e procedimentos, incluindo formação para perfusão em casa, têm de ser estabelecidos e ser colocados à disposição do profissional de cuidados de saúde. O profissional de cuidados de saúde deve estar sempre disponível durante a perfusão em casa e depois durante um

tempo especificado após a perfusão, dependendo da tolerância do doente antes de iniciar a perfusão em casa.

Se o doente experienciar reações adversas durante a perfusão em casa, o processo de perfusão deve ser imediatamente interrompido, devendo ser iniciado tratamento médico apropriado (ver secção 4.4). As perfusões subsequentes podem ter de ser efetuadas num hospital ou numa instalação adequada de cuidados em ambulatório até não estarem presentes tais reações adversas. A dose e a taxa de perfusão não podem ser alteradas sem consultar o médico responsável.

Antes da diluição, o medicamento reconstituído aparece na forma de uma solução incolor transparente a opalescente a ligeiramente amarela. Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade com risco de vida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1, quando a repetição do tratamento não foi bem-sucedida, ver secções 4.4 e 4.8.

Contraindicação para miglustato.

### **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.

#### Anafilaxia e reações associadas à perfusão

Anafilaxia e RAP graves ocorreram em alguns doentes durante e após a perfusão com cipaglicosidase alfa, ver secção 4.8. Pode ser administrada pré-medicação com um anti-histamínico oral, antipiréticos e/ou corticosteroides de forma a ajudar quem tenha sinais e sintomas relacionados com experiência de RAP com tratamento prévio de TSE. Para gerir RAP graves, deve ser considerada a redução da taxa de perfusão, interrupção temporária da perfusão, tratamento sintomático com anti-histamínico oral ou antipiréticos e medidas de reanimação apropriadas. As RAP ligeiras a moderadas e transitórias podem ser adequadamente geridas pelo abrandamento da taxa de perfusão ou interrupção da perfusão: o tratamento médico ou a descontinuação de cipaglicosidase alfa pode não ser necessário.

Se ocorrerem anafilaxia ou reações alérgicas graves, a perfusão deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciado tratamento médico apropriado. Os atuais padrões clínicos para tratamento de emergência de reações anafiláticas devem ser observados devendo haver à disposição equipamento de ressuscitação cardiopulmonar. Os riscos e benefícios de voltar a administrar cipaglicosidase alfa após anafilaxia ou reação alérgica grave devem ser cuidadosamente considerados e deve haver à disposição equipamento de reanimação adequado se a decisão for voltar a administrar o medicamento. Se um doente experienciar anafilaxia ou reações alérgicas graves em casa e se o doente continuar a terapêutica, as suas próximas perfusões devem ocorrer em ambiente clínico, equipado para lidar com tais emergências médicas.

#### Risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda em pacientes suscetíveis

Os doentes com doença respiratória aguda subjacente ou função cardíaca e/ou função respiratória comprometidas podem estar em risco de exacerbação grave do seu comprometimento cardíaco ou respiratório durante as perfusões. Devem estar prontamente disponíveis medidas de apoio médico e monitorização durante a perfusão de cipaglicosidase alfa.

### Reações relacionadas com o complexo imunitário

Foram notificadas reações relacionadas com o complexo imunitário com outras TSE em doentes que tinham títulos de anticorpos IgG elevados, incluindo reações cutâneas graves e síndrome nefrótica. Um potencial efeito da classe não pode ser excluído. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais clínicos e sintomas de reações relacionadas com o complexo imunitário sistémico enquanto estiver a receber cipaglicosidase alfa com miglustato. Se ocorrerem reações relacionadas com o complexo imunitário, deve ser considerada a interrupção da administração de cipaglicosidase alfa e deve ser iniciado tratamento médico adequado. Os riscos e benefícios de voltar a administrar cipaglicosidase alfa após uma reação relacionada com o complexo imunitário devem ser reconsiderados para cada doente individual.

### Sódio

Este medicamento contém 10,5 mg de sódio por frasco de injetáveis. Isto é equivalente a 0,52% do consumo diário máximo de 2 g de sódio recomendado pela OMS para um adulto.

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

Não foram realizados estudos de interação relacionados com a utilização de cipaglicosidase alfa ou com cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato. Uma vez que a cipaglicosidase alfa é uma proteína humana recombinante, é uma candidata pouco provável para as interações mediadas do citocromo P450 ou P-gP com outros medicamentos.

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

### Contraceção nas mulheres

Devem ser utilizadas medidas contraceptivas fiáveis por mulheres com potencial para engravidar durante o tratamento com cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato, e durante 4 semanas após a descontinuação do tratamento (ver secção 5.3). O medicamento não é recomendado para mulheres com potencial para engravidar que não usem contraceptivos de confiança.

### Gravidez

Não existem dados clínicos sobre a utilização de cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato em mulheres grávidas. Os estudos em animais com cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato assim como com miglustato isoladamente revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Cipaglicosidase alfa em combinação com a terapêutica de miglustato não é recomendada durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se miglustato e cipaglicosidase alfa são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram secreção de miglustato e excreção de cipaglicosidase alfa no leite, (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos da cipaglicosidase alfa isoladamente ou em combinação com miglustato na fertilidade.

.Em ratos machos, não foi observado qualquer efeito na espermatogénese após a administração de cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato ou cipaglicosidase alfa isoladamente (ver secção 5.3).

Em ratos fêmeas, foi observado um aumento da perda pré-implantação com cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato e com miglustato isoladamente (ver secção 5.3).

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

A cipaglicosidase alfa tem uma influência menor na capacidade de conduzir e utilizar máquinas uma vez que foram notificadas tonturas, hipotensão e sonolência como reações adversas. É necessária cautela quando conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas depois de receber cipaglicosidase alfa.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas apenas atribuíveis à cipaglicosidase alfa foram tonturas (2,6%), rubor (2,0%), sonolência (2,0%), desconforto no peito (1,3%), tosse (1,3%), perfusão inchaço local (1,3%) e dor (1,3%).

Reações adversas graves comunicadas apenas atribuíveis a cipaglicosidase alfa foram edema faríngeo (0,7%), pré-síncope (0,7%), pirexia (0,7%), arrepios (4,0%), dispneia (0,7%) e picira (0,7%).

##### Lista tabular das reações adversas

A avaliação de reações adversas foi informada por participantes tratados com cipaglicosidase alfa em combinação com a terapêutica de miglustato a partir de análises de segurança agrupadas dos 3 estudos clínicos. A duração média total da exposição foi de 28,0 meses.

As reações adversas estão enumeradas por classe de sistemas de órgãos MedDRA na Tabela 1. As categorias de frequência são definidas conforme se segue: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Resumo das reações adversas de doentes tratados com cipaglicosidase alfa**

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reação adversa (termo preferido)
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Reação anafilática <sup>‡1</sup>
	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Tonturas*, tremores, sonolência*, disgeusia, parestesia
	Pouco frequentes	Perturbação do equilíbrio, sensação de ardor*, enxaqueca <sup>4</sup> , pré-síncope*
Cardiopatias	Frequentes	Taquicardia <sup>6</sup>
Vasculopatias	Frequentes	Rubor*, hipotensão
	Pouco frequentes	Palidez

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reação adversa (termo preferido)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia, tosse*
	Pouco frequentes	Asma, desconforto orofaríngeo*, edema faríngeo*, pieira*
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, náuseas, dor abdominal <sup>7</sup> , flatulência, distensão abdominal, vômitos
	Pouco frequentes	Dispepsia*, dor esofágica*, espasmo esofágico, desconforto oral*, dor oral, inchaço da língua*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Urticária <sup>3</sup> , erupção cutânea <sup>2</sup> , prurido, hiperidrose
	Pouco frequentes	Descoloração da pele, edema da pele*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Espasmos musculares, mialgia, artralgia, fraqueza muscular
	Pouco frequentes	Dor nos flancos, fadiga muscular, rigidez musculoesquelética
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga, pirexia, arrepios, desconforto no peito*, inchaço no local da perfusão*, dor*, edema periférico
	Pouco frequentes	Astenia, dor facial, dor no local da perfusão*, mal estar*, dor no peito não cardíaca, edema no rosto*
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da tensão arterial <sup>5</sup>
	Pouco frequentes	Flutuação* da temperatura corporal, diminuição da contagem de linfócitos
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	Abrasão* na pele

\* Comunicado apenas com cipaglicosidase alfa

† Ver abaixo “Reações relacionadas com a perfusão”.

<sup>1</sup> A anafilaxia, reação anafilática e reação anafilatoide são agrupadas sob reação anafilática.

<sup>2</sup> Erupção cutânea, erupção eritematosa e erupção macular são agrupadas sob erupção cutânea.

<sup>3</sup> Urticária, erupção urticária e urticária mecânica são agrupadas sob urticária.

<sup>4</sup> Enxaqueca e enxaqueca com aura são agrupadas sob enxaqueca.

<sup>5</sup> Hipertensão e aumento da tensão arterial são agrupadas sob aumento da tensão arterial.

<sup>6</sup> Taquicardia e taquicardia sinusal são agrupadas sob taquicardia.

<sup>7</sup> Dor abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior são agrupadas sob dor abdominal.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Reações relacionadas com a perfusão (RAP)*

Os seguintes RAP foram notificados no estudo de fase 3 durante a perfusão com cipaglicosidase alfa ou no prazo de 2 horas após a conclusão desta perfusão: distensão abdominal, arrepios, pirexia, tonturas, disgeusia, dispneia, prurido, erupção cutânea e afrontamentos.

0,7% dos doentes teve uma reação adversa grave de anafilaxia (caracterizada por prurido generalizado, dispneia e hipotensão) durante o ensaio de fase 3 a receber cipaglicosidase alfa e miglustato. 1,3% dos doentes a receber cipaglicosidase alfa e miglustato descontinuaram o tratamento devido a RAP (anafilaxia e arrepios). A maioria das RAP foram de gravidade ligeira ou moderada e de natureza transitória.

### *Imunogenicidade*

No ensaio de fase 3, a percentagem de participantes sem TSE anterior tratados com cipaglicosidase alfa com anticorpos anti-rhGAA específicos positivos e títulos detetáveis aumentados de 0% na situação basal para 87,5% na última consulta do estudo aumentou; a percentagem de participantes com experiência de TSE com anticorpos anti-rhGAA específicos positivos e títulos detetáveis permaneceu estável para participantes tratados com cipaglicosidase alfa (83,1% na situação basal para 74,1% na última consulta do ensaio).

A maioria dos participantes com experiência de TSE e sem TSE anterior tratados com cipaglicosidase alfa foram positivos após o tratamento para anticorpos neutralizantes (Nabs). A incidência de inibição de atividade enzimática Nabs foi semelhante entre doentes tratados tanto com cipaglicosidase alfa ou com alglucosidase alfa.

Os participantes que tiveram uma RAP pós-tratamento foram testados para anti-rhGAA IgE (imunoglobulina E) após a ocorrência do RAP; não houve tendência clara na ocorrência de RAP com a incidência de anti-rhGAA IgE ou com anticorpos anti-rhGAA totais.

Globalmente, não houve associação aparente entre imunogenicidade e segurança, farmacocinética ou efeitos farmacodinâmicos. No entanto, os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de reações relacionadas com complexo imunitário sistémico, ver secção 4.4.

### 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**

Não foram estudadas doses acima de 20 mg/kg de peso corporal e não foram observadas experiências acidentais de sobredosagem para obter informações sobre gestão de sobredosagem. Para gestão de reações adversas, ver secções 4.4 e 4.8.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos do trato alimentar e metabolismo, enzimas. Código ATC: A16AB23

#### Mecanismo de ação

A doença de Pompe é causada por uma deficiência da alfa-glucosidase ácida (GAA) que degrada o glicogénio para glicose no lisossoma. A cipaglicosidase alfa destina-se a substituir a enzima ausente ou com compromisso endógeno.

A cipaglicosidase alfa é estabilizada por miglustato minimizando a perda de atividade enzimática no sangue durante a perfusão desta enzima hidrolítica específica do glicogénio enriquecida com bis-M6P N-glicanos para uma ligação de alta afinidade independente do catião recetor de manose-6-fosfato (CI-MPR). Após a ligação, é internalizada no lisossoma onde passa por clivagem proteolítica e aperfeiçoamento do N-glicano que são ambos necessários para produzir a forma mais madura e mais ativa da enzima GAA. Cipaglicosidase alfa, em seguida, exerce uma atividade enzimática em clivagem glicogénio e reduzindo intramuscular glicogénio, e melhorando danos no tecido.

## Eficácia e segurança clínicas

Um ensaio clínico de 52 semanas, de fase 3, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado ativamente, internacional, multicêntrico foi realizado em participantes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) diagnosticados com doença de Pompe. Os participantes foram aleatorizados 2:1 para receber 20 mg/kg de cipaglicosidase alfa em combinação com 195 mg ou 260 mg de miglustato com base no peso do participante ou 20 mg/kg de alglucosidase alfa em combinação com placebo em semanas alternadas durante 52 semanas. A população de eficácia incluiu um total de 122 participantes dos quais 95 participantes tinham recebido TSE com alglucosidase alfa (com experiência de TSE) e 27 participantes nunca tinham recebido TSE (sem TSE anterior).

Os dados demográficos, situação basal 6 minutos de distância a pé (6MWD) e a capacidade vital forçada (CVF) prevista sentado foram geralmente semelhantes nos 2 braços de tratamento, ver tabela 2. Mais de dois terços (67%) de participantes com experiência de TSE tinham estado no tratamento de TSE durante mais de 5 anos antes da introdução do ensaio de fase 3 (média de 7,4 anos).

**Tabela 2: Dados demográficos e características de situação inicial dos participantes**

<b>Características da situação inicial</b>	<b>Cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato n = 85</b>	<b>Alglucosidase alfa em combinação com placebo n = 37</b>
Idade no momento do consentimento informado (anos), média (DP)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Sexo masculino (%)	36 (42,4)	19 (51,4)
Peso (kg), média (DP)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
Experiência de TSE, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Idade na primeira dose de TSE (anos), média (DP)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), média (DP)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
CVF sentado %, média (DP)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: distância de 6 minutos a caminhar; TSE: terapêutica de substituição enzimática; CVF: capacidade vital forçada prevista sentado percentagem; DP: desvio padrão

Os principais parâmetros de avaliação de eficácia incluíram avaliação de 6MWD (parâmetro de avaliação primário), e o CVF prevista sentado percentagem. Os principais parâmetros de avaliação farmacodinâmica incluíram quinase de creatinina sérica (CK) e tetrasacarídeos de glicose urinária (Hex-4).

### Função motora

#### *Distância a caminhar de 6 minutos (6MWD) às 52 semanas*

Todos os participantes (com experiência de TSE e sem TSE anterior) tratados com cipaglicosidase alfa em combinação com terapêutica de miglustato tiveram uma melhoria da média na distância percorrida desde a situação basal de 20,0 metros em comparação com aqueles tratados com alglucosidase alfa-placebo com uma média de 8,3 metros, indicando um efeito de tratamento da cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato de 11,7 metros (IC de 95% [-1,0, 24,4];  $p = 0,07$ ) (Tabela 3).

Os participantes com experiência de TSE tratados com cipaglicosidase alfa em combinação com terapêutica de miglustato ( $n = 65$ ) experimentaram uma média de melhoria em distância de caminhada da situação basal de 15,8 metros em comparação com uma média de 0,9 metros para a alglucosidase

alfa em combinação com-placebo (n = 30), indicando um efeito do tratamento da cipaglicosidase alfa/miglustato de 14,9 metros (IC de 95% [1,2, 28,6]).

Os participantes sem TSE anterior tratados com cipaglicosidase alfa em combinação com terapêutica de miglustato (n=20) experimentaram uma média de melhoria em distância de caminhada da situação basal de 28,5 metros em comparação com 52,7 metros para a alglucosidase alfa em combinação com placebo (n=7), indicando um efeito do tratamento de cipaglicosidase alfa/miglustato de -24,2 metros (IC de 95% [-60,0, 11,7]).

**Tabela 3: Resumo de 6MWD em todos os participantes às 52 semanas**

<b>6MWD (metros)</b>	<b>Cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato</b>	<b>Alglucosidase alfa em combinação com placebo</b>
Situação basal		
n	n = 85	n = 37
Média (DP)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Mediana	359,5	365,5
Varição desde a situação basal na semana 52		
n	n = 85	n = 37
Média (DP)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(IC de 95%)	(13,1, 26,9)	(-2,2, 18,8)
Alteração para a semana 52		
Dif. de meios (EP)		11,7 (6,4)
(IC de 95%)		(-1,0, 24,4)
Valor p bilateral		p = 0,07*

IC: intervalo de confiança; Dif.: diferença; DP: desvio-padrão; EP: erro padrão

Dados indicados com base no modelo misto para análise de medições repetidas (MMRM) com o ponto de tempo real de avaliações (população ITT-OBS) excluindo valor atípico na população ITT.

\* Parâmetro de avaliação primário não atingiu a superioridade.

### Função pulmonar

#### *CVF prevista sentado percentagem às 52 semanas*

Todos os participantes (com experiência de TSE e sem TSE anterior) tratados com cipaglicosidase alfa em combinação com terapêutica de miglustato mostraram uma alteração média na CVF da situação basal de -1,4% em comparação com indivíduos tratados com alglucosidase alfa-placebo de -3,7%, indicando um efeito do tratamento de cipaglicosidase alfa-miglustato de 2,3% (IC de 95% [0,2, 4,4]) (Tabela 4).

Os participantes com experiência de TSE tratados com cipaglicosidase alfa em combinação com terapêutica de miglustato (n = 65) demonstraram uma alteração média na CVF da situação basal de -0,2% em comparação com os participantes tratados com alglucosidase alfa em combinação com placebo (n=30) de -3,8%, indicando um efeito do tratamento de cipaglicosidase alfa-miglustato de 3,6% (IC de 95% [1,3, 5,9]).

Os participantes sem TSE anterior tratados com cipaglicosidase alfa em combinação com terapêutica de miglustato (n = 20) demonstraram uma alteração média na CVF da situação basal de -5,2% em comparação com os participantes tratados com alglucosidase alfa-placebo (n = 7) de -2,4%, indicando taxas de declínio semelhantes (de -2,8% de diferença com um IC de 95% (-7,8, 2,3)).

**Tabela 4: Resumo da % de CVF prevista em todos os participantes às 52 semanas**

<b>CVF prevista sentado percentagem</b>	<b>Cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato</b>	<b>Alglucosidase alfa em combinação com placebo</b>
Situação basal		
n	n = 85	n = 37
Média (DP)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Mediana	70,0	71,0
Varição desde a situação basal na semana 52		
n	n = 85	n = 37
Média (DP)	-1,4 (0,6)	-3,7 (0,9)
(IC de 95%)	(-2,5, -0,3)	(-5,4, -2,0)
Alteração para a semana 52 Dif. de meios (EP)		2,3 (1,1)
(IC de 95%)		(0,2, 4,4)

IC: intervalo de confiança; Dif.: diferença; DP: desvio-padrão; EP: erro padrão

Os dados indicados com base no modelo misto para análise de medições repetidas (MMRM) com o ponto de tempo real de avaliações (população ITT-OBS) excluindo valor atípico na população ITT.

#### *Parâmetros de avaliação secundários*

Os efeitos observados para os parâmetros de avaliação secundários corroboraram as conclusões tiradas do 6MWD e da % de CVF prevista sentado.

Os participantes tratados com 20 mg/kg de cipaglicosidase alfa em combinação com o estabilizador de enzimas miglustato acada duas semanas demonstraram uma redução média de -22,4% em CK em comparação com um aumento médio de +15,6% nos participantes tratados com alglucosidase alfa e participantes tratados com placebo, e uma redução média de -31,5% em Hex-4 em comparação com um aumento médio de +11,0% em participantes que foram tratados com alglucosidase alfa e placebo após 52 semanas.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com cipaglicosidase alfa em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença de sobrecarga de glicogénio Tipo II (Doença de Pompe) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A cipaglicosidase alfa foi avaliada com e sem miglustato em 11 participantes em ambulatório com experiência em TSE com FTDP, atingiu concentrações de pico aproximadamente ao fim de 4 horas de duração da perfusão IV bifásica e caiu de forma bifásica para 24 horas a partir do início da perfusão.

**Tabela 5: Resumo da farmacocinética na dose clínica**

<b>Parâmetro FC</b>	<b>Cipaglicosidase alfa 20 mg/kg em combinação com miglustato 260 mg</b>	<b>Cipaglicosidase alfa 20 mg/kg</b>
<b>C<sub>máx</sub> (mcg/mL)</b>	345 (18,5)	325 (13,5)
<b>AUC<sub>0-∞</sub> (mcg*h/ml)</b>	1812 (20,8)	1410 (15,9)

AUC<sub>0-∞</sub> = área sob a curva desde o tempo 0 até ao infinito; C<sub>máx</sub> = concentração plasmática máxima observada

## Distribuição

Não é de esperar que a cipaglicosidase se ligue às proteínas plasmáticas. O volume médio de distribuição de cipaglicosidase alfa variou entre 2,0 e 4,7 litros. A semivida de distribuição foi aumentada em 48% a seguir à utilização de ambos a cipaglicosidase alfa e o miglustato. De forma correspondente, a depuração plasmática diminuiu 27%

Após a administração de uma dose única de miglustato 260 mg em combinação com cipaglicosidase alfa 20 mg/kg em adultos em jejum com doença de Pompe num ensaio de fase 1/2, a  $AUC_{t_{max}-24h}$  (tempo de concentração máxima no final da perfusão pós-início de 24 horas da perfusão) da proteína GAA total aumentou 44% relativamente à cipaglicosidase alfa 20 mg/kg por si só.

Cipaglicosidase alfa não atravessa a barreira hematoencefálica.

## Eliminação

Cipaglicosidase alfa é eliminada principalmente no fígado por hidrólise proteolítica. A semivida de eliminação terminal média para cipaglicosidase alfa variou entre 1,6 e 2,6 horas.

## Populações especiais

### *Género, idosos e raça/etnia*

Com base na análise farmacocinética da população agrupada, o género, a idade (18 a 74 anos) e a raça/etnia não tiveram um efeito clinicamente significativo na exposição à cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato. Do número total de doentes tratados com cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato nos ensaios clínicos para FTDP, 17 (11%) tinham de 65 a 74 anos de idade e nenhum tinha 75 anos de idade e mais.

### *Compromisso hepático*

A farmacocinética de cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato não foram avaliadas em doentes com insuficiência hepática.

### *Compromisso renal*

Não foram realizados estudos com cipaglicosidase alfa em combinação com miglustato em participantes com compromisso da função renal. Não se espera que a disposição de cipaglicosidase alfa seja afetada pela insuficiência renal.

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

Os dados não clínicos para a cipaglicosidase alfa não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose simples e repetida.

### Toxicologia reprodutiva e do desenvolvimento

Num estudo de segmento I em ratos machos, não houve efeito de cipaglicosidase alfa em combinação com terapêutica de miglustato ou cipaglicosidase alfa isoladamente na espermatogénese..

Num estudo de segmento I de fertilidade e de desenvolvimento embrionário precoce em ratos, foi observada uma perda de pré-implantação na componente de fertilidade feminina do estudo, tanto no grupo de miglustato isoladamente como no grupo de tratamento combinado, tendo sido considerada relacionada com o miglustato. Para o tratamento combinado, as margens na dose humana máxima recomendada (MRHD) de cipaglicosidase alfa e miglustato foram de 27 vezes e de 4 vezes, respetivamente, com base na exposição plasmática AUC.

Num estudo de segmento II de desenvolvimento embrio-fetal, não foram observados resultados adversos diretamente atribuídos à cipaglucoosidase alfa ou ao miglustato em ratos fêmeas grávidas ou nos seus descendentes..

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal em coelhos , foram evidentes efeitos maternos incluindo diminuição do peso corporal e do consumo de alimentos no grupo de combinação e de miglustato isoladamente. A combinação de cipaglucoosidase alfa com miglustato (mas não a cipaglucoosidase alfa sem miglustato) resultou num aumento de malformações cardiovasculares (atresia do tronco pulmonar, defeito do septo ventricular e arco aórtico dilatado) em coelhos com 16 vezes e 3 vezes a exposição à oMRHD de cipaglucoosidase alfa e miglustato, respetivamente, com base numa dose única, ou de 112 vezes e 21 vezes, respetivamente, com base na dosagem cumulativa. No entanto, não é possível excluir que os efeitos embrio-fetais adversos observados nos coelhos possam ter ocorrido na sequência de uma única exposição à combinação. Não foi possível estabelecer um nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para o grupo de combinação, uma vez que apenas foi testada uma dose de combinação.

Num estudo de segmento III de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento materno ou pós-natal diretamente atribuídos à cipaglucoosidase alfa ou ao miglustato. A avaliação do leite nos ratos do grupo de tratamento combinado demonstrou secreção de miglustato e excreção de cipaglucoosidase alfa no leite dos ratos. 2,5 horas após a dose, o rácio de exposição de cipaglucoosidase alfa no leite dos ratos ao plasma era de 0,038.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Citrato de sódio dihidratado (E 331)

Ácido cítrico monoidratado (E 330)

Manitol (E 421)

Polissorbato 80 (E 433)

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

Recipiente por abrir

3 anos

Medicamento reconstituído

Após reconstituição, foi demonstrada a estabilidade química, física e em utilização durante 24 horas entre 2 °C e 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento reconstituído deve ser imediatamente consumido. Se não for imediatamente utilizado para diluição, o armazenamento em uso tempos e condições antes da diluição são da responsabilidade do utilizador, não sendo habitualmente superiores a 24 horas entre (2 °C e 8 °C), não é recomendado.

Medicamento diluído

Após diluição e reconstituição química, física e microbiológica, a estabilidade em uso foi demonstrada entre 0,5 mg/ml e 4 mg/ml durante 24 horas entre 2 °C e 8 °C, seguida por 6 horas à temperatura ambiente (até 25 °C) para permitir a perfusão.

#### Utilização de técnicas assépticas

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente administrado. Se não for imediatamente administrado, os tempos e condições de armazenamento em uso são da responsabilidade do utilizador, não sendo normalmente superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, seguido de 6 horas em armazenamento à temperatura ambiente (até 25 °C) de modo a permitir a perfusão.

Não congele o frasco para injetáveis reconstituído ou a solução de cipaglicosidase alfa diluída no saco para perfusão.

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

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

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

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

105 mg de pó para concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de 20 ml de vidro tipo I transparente de borossilicato neutro selado com um tampão de borracha de clorobutilo de 20 mm e com selo em alumínio com botão de plástico cinzento escuro

Embalagens com 1, 10 e 25 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

##### Preparação antes da perfusão

Utilize uma técnica asséptica.

Cada frasco para injetáveis de Pombiliti é apenas para uma única utilização.

##### Calcular a dose

Determine o número de frascos para injetáveis de Pombiliti a serem reconstituídos com base no peso corporal do doente.

1. Peso corporal do doente (kg) x dose (mg/kg) = Dose do doente (mg)
2. Dose do doente (em mg) dividida por 105 (mg por frasco para injetáveis) = Número de frascos para injetáveis para reconstituir
  - Se o número de frascos para injetáveis inclui uma fração, arredondar para o número inteiro seguinte.

Exemplo: num doente de 65 kg doseado a 20 mg/kg

- Dose do doente (mg): 65 kg x 20 mg/kg = 1300 mg de dose total
- Número de frascos para injetáveis a reconstituir: 1300 divididos por 105 mg por frasco para injetáveis = 12,38 frascos para injetáveis e **arredondar** para 13 frascos para injetáveis.

- Retire 7,0 ml de cada um dos primeiros 12 frascos para injetáveis; frasco para injetáveis de 0,38 x 7,0 ml = 2,66 ml arredondados para 2,7 ml do 13º frasco para injetáveis.

#### Artigos necessários para reconstituição e diluição

- Pombiliti 105 mg frascos para injetáveis
- Água estéril para injeções à temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C
- Cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução para injeção à temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C  
Nota: Escolha um tamanho de saco com base no peso corporal do doente.
- Uma agulha de **calibre 18 ou de diâmetro inferior**

#### Atividades antes da reconstituição

- Pombiliti frascos para injetáveis deve ser removido do frigorífico (2 °C a 8 °C) e deixado até atingir a temperatura ambiente (i.e. aproximadamente 30 minutos entre 20 °C e 25 °C).
- Não utilizar se o pó liofilizado apresentar descoloração, se o fecho estiver danificado ou se o botão de selagem tiver sido removido.

#### Reconstituição do pó liofilizado

1. Reconstitua cada frasco para injetáveis acrescentando lentamente 7,2 ml de água estéril para injeção, gota a gota, para o interior do frasco para injetáveis e não diretamente para cima do pó liofilizado. Evite o impacto forçado da água estéril para injeção sobre o pó liofilizado e evite a formação de espuma.
2. Incline e rode suavemente cada frasco para injetáveis para dissolver o pó. Não inverta, rode ou agite. A reconstituição do pó liofilizado demora normalmente 2 minutos.
3. Efetue uma inspeção dos frascos para injetáveis reconstituídos quanto a partículas sólidas e descoloração. O volume reconstituído é apresentado como uma solução transparente a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, sem partículas estranhas e praticamente livre de partículas brancas a translúcidas. Se após a inspeção imediata, for observada matéria estranha ou se a solução apresentar descoloração, não utilize.
4. Repita os passos acima para o número de frascos para injetáveis necessário para diluição.

#### Diluição e preparação do saco de perfusão

1. Selecione um saco intravenoso (IV) com volume suficiente para atingir um intervalo de concentração de alvo final de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml para a cipaglicosidase alfa diluída, solução para perfusão IV.
2. Retire o espaço de ar do interior do saco de perfusão. Retire um volume igual de solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) que será substituído pelo volume total (ml) de cipaglicosidase alfa reconstituída.
3. O volume reconstituído permite a retirada precisa de 7,0 ml (igual a 105 mg) de cada frasco para injetáveis. Utilizando uma seringa com um diâmetro da agulha não superior a calibre 18, retire lentamente a solução reconstituída dos frascos para injetáveis, incluindo menos de 7,0 ml para o frasco para injetáveis parcial, até obter a dose do doente. Evite a formação de espuma na seringa. Elimine qualquer solução reconstituída restante no último frasco para injetáveis.
4. Lentamente injete a solução de cipaglicosidase alfa reconstituída diretamente na solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para o saco de injeção. Não adicione diretamente para o interior do espaço de ar que pode permanecer dentro do saco de perfusão.
5. Inverta ou massageie de forma suave o saco para misturar a solução diluída. Não abane nem agite excessivamente o saco de perfusão. Não utilize um tubo pneumático para transportar o saco de perfusão.

6. Repita os passos no(s) saco(s) de perfusão restante(s) para obter o volume total (ml) de ciplaglicosidase alfa reconstituída necessária para a dose do doente.

A solução de perfusão deve ser administrada o mais depressa possível a após a preparação da diluição à temperatura ambiente, ver secção 4.2.

#### Preparação para a administração

Se não for possível iniciar a perfusão após a diluição, a solução diluída permanece estável durante até 24 horas refrigerada entre 2 °C e 8 °C. O armazenamento à temperatura ambiente não é recomendado, consulte as condições de armazenamento de estabilidade em vigor. Não congelar ou agitar.

A solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para o saco de injeção que contém a ciplaglicosidase alfa diluída é administrada utilizando uma bomba de perfusão.

Antes da perfusão, inspecione o saco de perfusão quanto à formação de espuma e se esta estiver presente, deixe a espuma dissipar. Evite agitar e manuseie o saco de perfusão suavemente de modo a evitar a formação de espuma.

Um conjunto de administração intravenosa deve ser utilizado com um filtro de 0,2 micrones de baixa ligação à proteínas em linha. Se a linha IV bloquear durante a perfusão, mude o filtro.

Não devem ser perfundidos outros medicamentos na mesma linha IV da solução de ciplaglicosidase alfa diluída.

#### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Block 1, Blanchardstown Corporate Park  
Ballycoolin Road  
Blanchardstown, Dublin  
D15 AKK1  
Irlanda  
e-mail: info@amicusrx.co.uk

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1714/001  
EU/1/22/1714/002  
EU/1/22/1714/003

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

Data da primeira autorização: 20 março 2023

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet 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

WuXi Biologics Co., Ltd.

108 Meiliang Road, Mashan, Binhu District, WuXi, 214092, China

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Países Baixos

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

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**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).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Materiais educacionais para administração da perfusão em casa

O titular da AIM deve acordar com a Autoridade Nacional Competente sobre o conteúdo e formato dos materiais educacionais para a administração da perfusão de Pombiliti em casa, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

Os materiais educacionais para a utilização da perfusão de Pombiliti em casa procuram fornecer orientação sobre como gerir o risco de reações relacionadas com a perfusão incluindo reações de hipersensibilidade do tipo alérgico em ambiente caseiro.

O titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde Pombiliti é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que se espera que prescrevam, dispensem ou utilizem Pombiliti tenham acesso ao seguinte conteúdo educacional:

- Guia de perfusão em casa para profissionais de saúde
- Guia do doente/prestador de cuidados incluindo um diário de perfusão

O guia de perfusão em casa deve conter os seguintes elementos-chave:

- Detalhes sobre a preparação e administração de Pombiliti, incluindo todos os passos de preparação, reconstituição, diluição e administração;
- Orientação sobre a avaliação clínica do doente antes da administração da perfusão em casa;
- Informação sobre os sinais e sintomas relacionados com as RAP e ações recomendadas para a gestão das reações adversas ao medicamento (RAM) quando ocorrerem sintomas.

O guia do doente/prestador de cuidados deve conter os seguintes elementos-chave:

- Informação sobre os sinais e sintomas relacionados com as RAP e ações recomendadas para a gestão das RAM quando ocorrerem sintomas.
- Um diário de perfusão que pode ser utilizado para registar as perfusões e documentar quaisquer RAP relacionadas com o medicamento, incluindo reações de hipersensibilidade do tipo alérgico antes, durante ou após a perfusão.

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

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pombiliti 105 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
cipaglicosidase alfa

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

Cada frasco para injetáveis contém 105 mg de cipaglicosidase alfa.  
Após a reconstituição, a solução no frasco para injetáveis contém 15 mg de cipaglicosidase alfa por ml.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Citrato de sódio dihidratado (E 331)

Ácido cítrico monoidratado (E 330)

Manitol (E 421)

Polissorbato 80 (E 433)

Ver o folheto informativo para mais informação.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

10 frascos para injetáveis

25 frascos para injetáveis

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única

Utilização intravenosa após reconstituição e diluição

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

NOTA: Utilize Pombiliti apenas com miglustato 65 mg cápsulas duras.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

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

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

Amicus Therapeutics Europe Limited,  
Block 1, Blanchardstown Corporate Park,  
Ballycoolin Road, Blanchardstown,  
Dublin D15 AKK1, Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1714/001 1 frasco  
EU/1/22/1714/002 10 frascos  
EU/1/22/1714/003 25 frascos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**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 INTERMÉDIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pombiliti 105 mg  
pó para concentrado  
cipaglicosidase alfa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.  
Utilização IV após reconstituição e diluição

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**6. OUTROS**

NOTA: Utilize Pombiliti apenas com miglustato 65 mg cápsulas duras.

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Pombiliti 105 mg pó para concentrado para solução para perfusão cipaglicosidase alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado 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, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Pombiliti e para que é utilizado
2. O que tem de saber antes de lhe ser administrado Pombiliti
3. Como administrar Pombiliti
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pombiliti
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Pombiliti e para que é utilizado**

##### **O que é Pombiliti**

Pombiliti é um tipo de “terapêutica de substituição enzimática” (TSE) que é utilizada no tratamento da doença de Pompe de início tardio em adultos. Este contém a substância ativa “cipaglicosidase alfa”.

##### **Para que é utilizado**

Pombiliti é sempre utilizado com outro medicamento chamado miglustato 65 mg cápsulas. É muito importante que também leia o folheto informativo de miglustato 65 mg cápsulas.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre os seus medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico.

##### **Como funciona Pombiliti**

As pessoas com doença de Pompe têm níveis baixos da enzima alfa-glucosidase ácida (GAA). Esta enzima ajuda a controlar os níveis de glicogénio (um tipo de hidrato de carbono) no corpo.

Na doença de Pompe, acumulam-se níveis elevados de glicogénio nos músculos do corpo. Isto impede que os músculos, tais como os músculos que o ajudam a caminhar, os músculos sob os pulmões que o ajudam a respirar e o músculo cardíaco, funcionem corretamente.

Pombiliti entra nas células musculares que são afetadas pela doença de Pompe. Quando está no interior das células, o medicamento funciona como a GAA para ajudar a decompor o glicogénio e a controlar os seus níveis.

#### **2. O que tem de saber antes de lhe ser administrado Pombiliti**

##### **Não pode tomar Pombiliti**

- Se já tiver tido reações de hipersensibilidade com risco de vida a:
  - cipaglicosidase alfa
  - miglustato
  - outros componentes deste medicamento (indicados na secção 6).

- Se uma perfusão anterior teve de ser interrompida e não pôde ser reiniciada devido a reações de hipersensibilidade com risco de vida.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Pombiliti.

**Fale com o seu médico ou enfermeiro imediatamente** se isto se aplica a si, se pensa que pode aplicar-se a si ou se já tiver tido quaisquer dessas reações com outra terapêutica de substituição enzimática (TSE):

- reações alérgicas incluindo anafilaxia (uma reação alérgica grave) – ver secção 4 em “Possíveis efeitos secundários” para saber quais os sintomas de reações com possível risco de vida.
- reação associada à perfusão enquanto está a receber o medicamento ou nas horas que se seguem - ver secção 4 em ‘Possíveis efeitos secundários’, para sintomas de reações que ponham a vida em risco.

Informe o seu médico se tem um historial de doença cardíaca ou pulmonar. Estas condições podem agravar-se durante ou imediatamente a seguir à perfusão de Pombiliti. Informe imediatamente um médico ou enfermeiro se sentir falta de ar, tosse, ritmo cardíaco rápido ou irregular ou qualquer outro efeito destas condições.

Informe igualmente o seu médico se tiver as pernas inchadas ou o corpo inchado, reação cutânea grave ou urina com resíduos de espuma. O seu médico decidirá se deve interromper a sua perfusão de Pombiliti e dar-lhe-á tratamento médico apropriado. O seu médico irá igualmente decidir se pode continuar a receber Pombiliti.

### **Medicação pré-tratamento**

O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos antes do Pombiliti. Estes medicamentos incluem:

- anti-histamínicos e corticosteroides para prevenir ou ajudar a reduzir as reações relacionadas com a perfusão.
- antipiréticos para reduzir a febre.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não deve ser administrado a doentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque os efeitos de Pombiliti em conjunto com miglustato neste grupo etário são desconhecidos.

### **Outros medicamentos e Pombiliti**

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos. Isto inclui quaisquer medicamentos obtidos sem prescrição médica, como vitaminas ou produtos de ervanária.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico imediatamente antes de tomar este medicamento.

Não há experiência com a utilização de Pombiliti em combinação com miglustato durante a gravidez.

- Não deve receber Pombiliti e/ou tomar cápsulas miglustato 65 mg se estiver grávida. Certifique-se de que informa imediatamente o seu médico se engravidar, pensar que pode estar grávida ou se estiver a planear engravidar. Não pode haver riscos para o feto.
- Pombiliti em combinação com miglustato não deve ser administrado a mulheres a amamentar. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica.

### **Contraceção e fertilidade**

As pacientes femininas com potencial de parto devem utilizar métodos fiáveis de **controlo da natalidade** durante e durante 4 semanas após a paragem de ambos os medicamentos.

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

Pode sentir tonturas, sonolência ou ter pressão arterial baixa (hipotensão) depois de tomar Pombiliti ou medicamentos antes do tratamento. Se isto acontecer, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **Pombiliti contém sódio**

Este medicamento contém 10,5 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,52% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

## **3. Como Pombiliti é administrado**

Pombiliti é-lhe administrado por um médico ou enfermeiro. É administrado de forma gota a gota numa veia. Esta forma de administração designada perfusão por via intravenosa.

Fale com o seu médico se quiser ser tratado em casa. O seu médico irá decidir, após avaliação, se é seguro receber a perfusão de Pombiliti em casa. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis durante uma perfusão de Pombiliti, o membro do pessoal da perfusão da sua casa pode interromper a perfusão e iniciar o tratamento médico adequado.

Pombiliti deve ser utilizado em conjunto com miglustato. Pode apenas utilizar miglustato 65 mg cápsulas com cipaglicosidase alfa. **NÃO** utilize miglustato 100 mg cápsulas (medicamento diferente). Siga as instruções do seu médico e leia o folheto informativo de miglustato 65 mg cápsulas, para saber qual a dose recomendada.

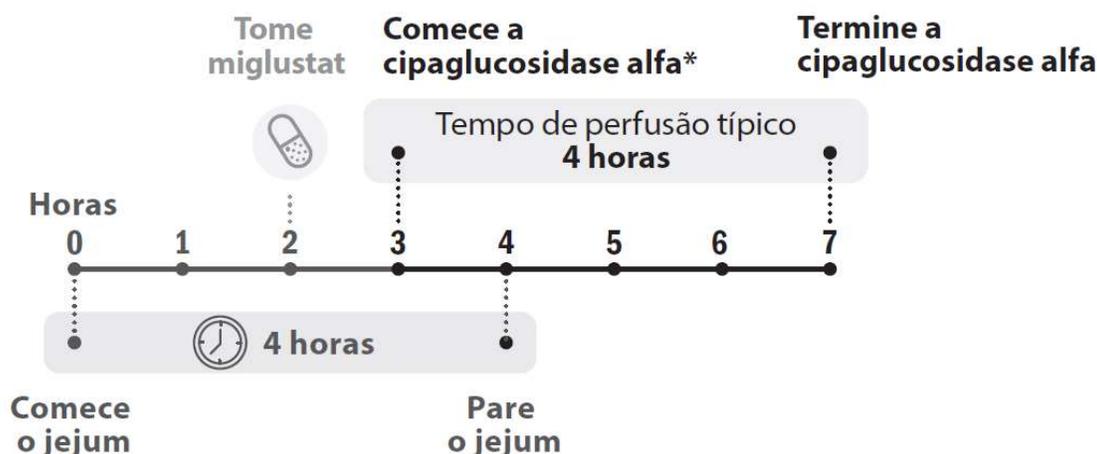
### **Quantidade de Pombiliti a administrar**

A quantidade de medicamento que irá receber é baseada no seu peso. A dose recomendada é de 20 mg por cada quilograma de peso corporal.

### **Quando e durante quanto tempo é administrado Pombiliti**

- Irá ser tratado com Pombiliti uma vez a cada duas semanas. Miglustato 65 mg cápsulas é tomado no mesmo dia que o Pombiliti. Consulte o folheto informativo de miglustato 65 mg cápsulas para informação sobre como tomar miglustato.
- Cipaglicosidase alfa perfusão deve ter início 1 hora depois de tomar miglustato 65 mg cápsulas.
  - Em caso de atraso, o início da perfusão não deve exceder 3 horas desde a toma de miglustato.
- A perfusão de cipaglicosidase alfa tem a duração aproximada de 4 horas.

**Figura 1. Dose – cronograma**



\* A perfusão de cipaglucosidase alfa deverá ter início 1 hora após a toma das cápsulas de miglustato. Em caso de atraso da perfusão, o início da perfusão não deverá exceder 3 horas após a toma de miglustato.

### **Mudar de outra terapêutica de substituição enzimática (TSE)**

Se estiver atualmente a ser tratado com outra TSE:

- O seu médico irá dizer-lhe quando parar a outra TSE antes de iniciar Pombiliti.
- Informe o seu médico quando concluiu a sua última dose.

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

Se tiver dificuldade em respirar, sensação de inchaço ou tumefação, ou se tiver o coração acelerado, poderá ter sido administrado demasiado Pombiliti; informe o seu médico imediatamente. Taxa excessiva de perfusão de Pombiliti pode resultar em sintomas relacionados com demasiado líquido no corpo, tais como falta de ar, frequência cardíaca rápida ou inchaço generalizado do corpo.

### **Se não tomar a sua dose de Pombiliti**

Se tiver falhado uma perfusão, contacte o seu médico ou enfermeiro assim que possível para remarcar Pombiliti em combinação com miglustato 24 horas após a última toma de miglustato.

### **Se parar de receber Pombiliti**

Fale com o seu médico se quiser parar o tratamento com Pombiliti. Os sintomas da sua doença podem agravar-se se interromper o tratamento.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

Pombiliti é utilizado com miglustato e os efeitos indesejáveis podem ocorrer com qualquer destes medicamentos. Os efeitos indesejáveis observaram-se sobretudo enquanto os doentes estavam a ser infundidos com Pombiliti (efeitos relacionados com a perfusão) ou pouco depois. Tem de informar imediatamente o seu médico se tiver uma reação relacionada com a perfusão ou uma reação alérgica. Algumas destas reações podem tornar-se graves e fatais. O seu médico pode dar-lhe medicamentos antes da sua perfusão para evitar essas reações.

### Reações relacionadas com a perfusão

A maioria das reações relacionadas com a perfusão são ligeiras ou moderadas. Os sintomas de uma reação relacionada com a perfusão podem incluir dificuldade em respirar, inchaço, febre, arrepios, tonturas, vermelhidão, comichão na pele e erupção na pele.

### Reações alérgicas

As reações alérgicas podem incluir sintomas como erupção na pele em qualquer parte do corpo, papos nos olhos, dificuldade prolongada em respirar, tosse, inchaço dos lábios, língua ou garganta, comichão na pele e urticária.

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Cefaleia

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Reação alérgica grave potencialmente fatal (reação anafilática)
- Tonturas
- Tremuras
- Sensação de sonolência
- Perturbação do paladar
- Sensação tipo dormência, formigueiro, picadas (parestesia)
- Batimento cardíaco acelerado
- Rubor da pele
- Tensão arterial baixa
- Falta de ar
- Tosse
- Diarreia
- Sensação de enjoo (náuseas)
- Dor no estômago
- Gases
- Distensão abdominal
- Vômitos
- Urticária
- Comichão na pele
- Erupção na pele
- Transpiração excessiva
- Contrações musculares dolorosas
- Dor nos músculos
- Fraqueza nos músculos
- Dor nas articulações
- Cansaço
- Febre
- Arrepios
- Sensação de desconforto no peito
- Inchaço na zona do corpo onde a agulha foi inserida
- Dor
- Inchaço nas mãos, pés, tornozelos, pernas
- Subida da tensão arterial

**Pouco frequentes** (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- Reação alérgica
- Perda de equilíbrio
- Sensação de ardor
- Enxaqueca
- Sensação de desmaio
- Pele anormalmente pálida
- Asma
- Pieira
- Desconforto na boca e garganta
- Inchaço da garganta

- Indigestão
- Dor ou contrações dolorosas na goela
- Dor ou desconforto na boca
- Língua inchada
- Descoloração da pele
- Inchaço da pele
- Dor na área entre a anca e a costela
- Cansaço muscular
- Rigidez muscular
- Fraqueza
- Dor na bochecha, gengivas, lábios, queixo
- Dor na zona do corpo onde a agulha foi inserida
- Sensação de mal-estar geral
- Dor no peito
- Inchaço do rosto
- Alterações na temperatura corporal
- Irritação ou danos na pele

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### **5. Como conservar Pombiliti**

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável pelo armazenamento deste medicamento e por eliminar corretamente os frascos para injetáveis abertos. A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde.

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e embalagem após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis por abrir: Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Após a diluição, recomenda-se a utilização imediata. No entanto, o armazenamento do saco intravenoso com Pombiliti foi demonstrado durante 6 horas a 20 °C - 25 °C e 24 horas a 2 °C - 8 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

#### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

##### **O que Pombiliti contém**

A substância ativa é “cipaglicosidase alfa”. Um frasco para injetáveis contém 105 mg de cipaglicosidase alfa. Após a reconstituição, a solução no frasco para injetáveis contém 15 mg de cipaglicosidase alfa por ml. A concentração final recomendada de cipaglicosidase alfa diluída dentro do saco intravenoso varia entre 0,5 mg/ml e 4 mg/ml.

Os outros componentes são:

- Citrato de sódio dihidratado (E 331)
- Ácido cítrico monohidratado (E 330)
- Manitol (E 421)
- Polissorbato 80 (E 433)

### **Qual o aspeto de Pombiliti e conteúdo da embalagem**

Pombiliti é um pó branco a ligeiramente amarelado. Após a reconstituição, aparece como uma solução clara a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, sem partículas estranhas, praticamente livre de partículas brancas a translúcidas. A solução reconstituída tem de ser mais diluída para dentro de um saco intravenoso para perfusão.

Pombiliti é um pó para concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis

Embalagens de 1 frasco para injetáveis, 10 frascos para injetáveis ou 25 frascos para injetáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Block 1, Blanchardstown Corporate Park  
Ballycoolin Road  
Blanchardstown, Dublin  
D15 AKK1  
Irlanda  
Tel: +353 (0) 1 588 0836  
Fax: +353 (0) 1 588 6851  
e-mail: info@amicusrx.co.uk

### **Fabricante**

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.  
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tél/Tel: (+32) 0800 89172  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

#### **Lietuva**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel: (+370) 8800 33167  
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

#### **България**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Тел.: (+359) 00800 111 3214  
имейл: MedInfo@amicusrx.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tél/Tel: (+352) 800 27003  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

#### **Česká republika**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel.: (+420) 800 142 207  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

#### **Magyarország**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel.: (+36) 06 800 21202  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

#### **Danmark**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tlf.: (+45) 80 253 262

#### **Malta**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel: (+356) 800 62674

e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Deutschland**

Amicus Therapeutics GmbH  
Tel: (+49) 0800 000 2038  
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Eesti**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel: (+372) 800 0111 911  
e-post: MedInfo@amicusrx.com

### **Ελλάδα**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Τηλ: (+30) 00800 126 169  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **España**

Amicus Therapeutics S.L.U.  
Tel: (+34) 900 941 616  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **France**

Amicus Therapeutics SAS  
Tél: (+33) 0 800 906 788  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Hrvatska**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel: (+358) 0800 222 452  
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

### **Irlanda**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel: (+353) 1800 936 230  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Ísland**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Sími: (+354) 800 7634  
Netfang: MedInfo@amicusrx.com

### **Italia**

Amicus Therapeutics S.r.l.  
Tel: (+39) 800 795 572  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Κύπρος**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Τηλ: (+357) 800 97595  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Latvija**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel: (+371) 800 05391  
e-pasts: MedInfo@amicusrx.com

e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Nederland**

Amicus Therapeutics BV  
Tel: (+31) 20 235 8510 / (+31) 0800 022 8399  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Norge**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tlf: (+47) 800 13837  
e-post: MedInfo@amicusrx.com

### **Österreich**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel: (+43) 0800 909 639  
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Polska**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel.: (+48) 0080 012 15475  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Portugal**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel: (+351) 800 812 531  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **România**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel.: (+40) 0808 034 288  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Slovenija**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel.: (+386) 0800 81794  
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

### **Slovenská republika**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tel: (+421) 0800 002 437  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Suomi/Finland**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Puh/Tel: (+358) 0800 917 780  
sähköposti/e-mail: MedInfo@amicusrx.com

### **Sverige**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Tfn: (+46) 020 795 493  
e-post: MedInfo@amicusrx.com

### **Reino Unido (Irlanda do Norte)**

Amicus Therapeutics, UK Limited  
Tel: (+44) 08 0823 46864  
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.

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

### **Instruções de utilização – reconstituição, diluição e administração**

Pombiliti tem de ser reconstituído com água para injeção, em seguida, diluído com solução para injeções de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) e, em seguida, administrado por perfusão por via intravenosa. A reconstituição e diluição devem ser realizadas em conformidade com as regras de boas práticas, particularmente no que respeita a assepsia.

Como este medicamento é uma proteína, a formação de partículas pode ocorrer na solução reconstituída e nos sacos de perfusão final diluída. Por conseguinte, um filtro de 0,2 micrones de baixa ligação às proteínas em linha deve ser utilizado na administração. Foi demonstrado que a utilização de um filtro de 0,2 micrones em linha remove partículas visíveis e não resulta na perda aparente de proteína ou atividade.

Determine o número de frascos para injetáveis a ser reconstituído com base no regime de dose individual do doente (mg/kg) e retire os frascos para injetáveis necessários do frigorífico para lhes permitir atingir a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Cada frasco para injetáveis de Pombiliti destina-se apenas a uma única utilização.

Utilize uma técnica asséptica.

### **Reconstituição**

Reconstitua cada 105 mg por frasco para injetáveis de Pombiliti com 7,2 ml de água para injeções utilizando uma seringa com um diâmetro de agulha não superior ao calibre 18. Adicione a água para injeções por adição lenta gota a gota pela parte lateral do frasco para injetáveis e não diretamente sobre o pó liofilizado. Incline e rode cada frasco para injetáveis suavemente. Não inverta, rode ou agite o frasco para injetáveis. O volume de extração é apresentado como uma solução transparente a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, sem partículas estranhas e praticamente livre de partículas brancas a translúcidas. Efetue uma inspeção imediata dos frascos para injetáveis reconstituídos quanto a partículas sólidas e descoloração. Não utilize se durante a inspeção imediata quanto a partículas estranhas forem observadas partículas diferentes das acima descritas ou se a solução reconstituída apresentar descoloração. O pH da solução reconstituída é de aproximadamente 6.0.

Após a reconstituição é recomendado diluir imediatamente os frascos para injetáveis (ver abaixo).

### **Diluição**

Quando reconstituída como acima, a solução reconstituída no frasco para injetáveis contém 15 mg de cipaglicosidase alfa por ml. O volume reconstituído permite a retirada precisa de 7,0 ml (igual a 105 mg) de cada frasco para injetáveis. Esta quantidade deve então ser ainda mais diluída como se segue: Utilizando uma seringa com um diâmetro da agulha não superior a calibre 18, retire lentamente a solução reconstituída de cada frasco para injetáveis, incluindo menos de 7,0 ml para o frasco para injetáveis parcial, até obter a dose do doente. A concentração final recomendada de cipaglicosidase alfa dentro dos sacos de perfusão varia entre 0,5 mg/ml e 4 mg/ml. Retire o espaço de ar do interior do saco de perfusão. Retire igualmente um volume igual de solução para injeções de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), que será substituído por Pombiliti reconstituído. Lentamente injete o Pombiliti reconstituído diretamente para a solução para injeções de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Inverta ou massage de forma suave o saco de perfusão para misturar a solução diluída. Não abane nem agite excessivamente o saco de perfusão.

A solução de perfusão final deve ser administrada o mais perto possível da altura da preparação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **Administração**

A perfusão de Pombiliti deve ter início 1 hora depois de tomar as cápsulas de miglustato. Em caso de atraso da perfusão, o início da perfusão não deve exceder 3 horas após a toma de miglustato. A dose recomendada de Pombiliti é de 20 mg/kg de peso corporal administrada uma vez em semanas alternadas, sob a forma de perfusão intravenosa.

As perfusões devem ser administradas de forma incremental. Recomenda-se que a perfusão comece a uma taxa inicial de 1 mg/kg/h e seja aumentada gradualmente em 2 mg/kg/h a cada 30 minutos se não existirem sinais de reações associadas à perfusão (RAP) até ser atingida uma taxa máxima de 7 mg/kg/h.