

NAGLAZYME®

(galsulfase)

Biomarin Brasil Farmacêutica Ltda.

solução injetável
1 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Naglazyme®

Denominação genérica dos princípios ativos: galsulfase

APRESENTAÇÃO

Forma farmacêutica: SOLUÇÃO INJETÁVEL

Via de administração: USO SOMENTE COMO INFUSÃO INTRAVENOSA

Apresentações comercializadas: frasco-ampola de vidro incolor de 5 mL, contendo 5 mg de galsulfase por 5 mL [expresso em conteúdo proteico], acondicionado em embalagem de cartolina.

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: a concentração nominal de galsulfase é de 1 mg/mL (expressa como concentração proteica).

Excipientes: cloreto de sódio; fosfato de sódio monobásico monoidratado; fosfato de sódio dibásico heptaidratado; polissorbato 80, água para injeção.

Volume líquido: 5 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NAGLAZYME é indicado para a terapia de reposição enzimática de longo prazo, em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI, deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (rhASB), síndrome de Maroteaux-Lamy).

Como para todas as alterações genéticas lisossomais, é muito importante, principalmente na ocorrência da MPS VI na forma grave, iniciar o tratamento o mais cedo possível, antes do aparecimento das manifestações clínicas irreversíveis da doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS CLÍNICOS

Cinco estudos foram concluídos. Um total de 56 pacientes com MPS VI e idades entre 5 e 29 anos foram inscritos em quatro estudos clínicos. Também foi realizado um estudo de fase 4, randomizado, em quatro pacientes com MPS VI com menos de 1 ano de idade. A maioria dos pacientes apresentava manifestações graves da doença, evidenciadas por desempenho insatisfatório em testes de resistência física.

No estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado com placebo, 38 pacientes com MPS VI receberam NAGLAZYME 1 mg/kg ou placebo uma vez por semana, durante 24 semanas. A idade dos pacientes variou entre 5 e 29 anos, sendo que a mediana dos valores de idade dos pacientes era de 12 anos. A inclusão foi restrita aos pacientes que percorriam uma distância entre 5 e 400 metros em 12 minutos de caminhada. Todos os pacientes receberam anti-histamínico antes de cada infusão.

O grupo que utilizou NAGLAZYME apresentou maior aumento médio da distância caminhada em 12 minutos (teste de caminhada de 12 minutos, 12-MWT) e maior velocidade na subida de degraus, no teste de subida de escada em 3 minutos, em comparação com o grupo que utilizou placebo (tabela 1 a seguir).

Após o período de 24 semanas de estudo controlado com placebo, trinta e oito pacientes receberam NAGLAZYME na fase aberta do estudo por mais 72 semanas. Entre os 19 pacientes inicialmente randomizados para receber NAGLAZYME que continuaram a receber o tratamento por 72 semanas (total de 96 semanas) foram observados aumentos da distância percorrida no teste de 12 minutos de caminhada (12 MWT) e da velocidade de subida de escada em comparação com o início da fase aberta (média [\pm DP] alteração): 72 ± 116 metros e $5,6 \pm 10,6$ degraus/minuto, respectivamente). Entre os 19 pacientes que haviam sido inicialmente randomizados para receber placebo por 24 semanas e posteriormente direcionados para o uso de NAGLAZYME, os aumentos após 72 semanas de uso de NAGLAZYME, comparado com o início do período aberto do estudo (média [\pm DP] alteração), foram: 118 ± 127 metros e $11,1 \pm 10,0$ degraus/minuto para o teste de 12 minutos (12 MWT) e da velocidade de subida de escada, respectivamente.

A bioatividade foi avaliada por meio da concentração urinária de GAG. No total, 95% dos pacientes apresentaram pelo menos 50% de redução dos níveis de GAG urinário após 72 semanas de uso de NAGLAZYME. Nenhum paciente, que recebeu NAGLAZYME, atingiu a faixa normal de níveis de GAG urinário. (Ver: **Farmacologia Clínica**).

Em um estudo de extensão realizado após o estudo aberto, os pacientes que receberam NAGLAZYME mantiveram a melhora inicial na resistência por aproximadamente 240 semanas.

Na fase 4 do estudo randomizado com duas doses distintas, quatro pacientes com 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 pequeno número de pacientes incluídos, as seguintes conclusões podem ser obtidas com o estudo:

O tratamento com NAGLAZYME demonstrou melhora, ou estabilização do dismorfismo facial. Não evitou o progresso da displasia esquelética e do desenvolvimento de hérnias, e não evitou a progressão da opacidade corneal. A taxa de crescimento permaneceu normal ao longo do período limitado de acompanhamento. Foi observada melhora da audição em pelo menos um ouvido de todos os quatro participantes. Os níveis de GAG na urina foram reduzidos em mais de 70%, compatível com resultados em pacientes mais velhos.

Os resultados de segurança em bebês foram consistentes com os resultados observados nos pacientes com 5 a 29 anos de idade. (Ver: **Reações Adversas**)

Tabela 1: Resultados dos estudos clínicos controlados com placebo

	NAGLAZYME			Placebo			NAGLAZYME vs Placebo
	Basal	Semana 24	Alteração	Basal	Semana24	Alteração	Diferença na alteração
N	19	19	19	20	19 ^a	19	
Resultado do teste de caminhada em 12 minutos (metros)							
Média ± DP	227 ± 170	336 ± 227	109 ± 154	381 ± 202	399 ± 217	26 ± 122	83 ± 45 ^b
Medianas Percentis (25%, 75%)	210 90; 330	316 125; 483	48 7; 183	365 256; 560	373 204; 573	34 -3; 89	92 ± 40 ^c (p =0,025) ^{c,d}
Resultado do teste de subida de escada em 3 minutos (degraus/minuto)							
Média ± DP	19,4 ± 12,9	26,9 ± 16,8	7,4 ± 9,9	31,0 ± 18,1	32,6 ± 19,6	2,7 ± 6,9	4,7 ± 2,8 ^b 5,7 ± 2,9 ^c (p =0,053) ^{c,d}
Medianas Percentis (25%, 75%)	16,7 10,0; 26,3	22,8 14,8; 33,0	5,2 2,2; 9,9	24,7 18,1; 51,5	29,0 14,2; 57,9	4,3 1,0; 6,2	
<p>a. Um paciente do grupo do placebo deixou o estudo antes da semana 24.</p> <p>b. Média observada de NAGLAZYME – Placebo ± SE.</p> <p>c. Média baseada em modelo de NAGLAZYME – Placebo ± SE, ajustado em relação ao basal.</p> <p>d. Valor de p baseado na diferença média baseada no modelo</p> <p>e. Idade média dos pacientes: NAGLAZYME 13,7 anos + 6,47 e Placebo 10,7+ 4,35.</p>							

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

As doenças de depósito de mucopolissacarídeos são causadas pela deficiência de enzimas lisossomais específicas, necessárias para o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG). A mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI, síndrome de Maroteaux-Lamy) caracteriza-se por ausência ou redução importante da atividade da N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (aryl-sulfatase B, ASB).

A deficiência na atividade da sulfatase resulta no acúmulo do substrato GAG, sulfato de dermatam, em todo o organismo. Esse acúmulo causa disfunção celular, tecidual e orgânica generalizadas. NAGLAZYME é composto por uma enzima exógena captada pelos lisossomos, a qual cataboliza os GAG. A captação da galsulfase pelas células e sua entrada nos lisossomos é muito provavelmente mediada pela ligação a cadeias oligossacarídicas terminadas em manose-6-fosfato da galsulfase a receptores específicos de manose-6-fosfato.

Propriedades farmacodinâmicas

Não se conhece a relação entre a concentração de GAG urinário e as diferentes doses de NAGLAZYME. A relação entre a concentração de GAG urinário e a resposta clínica não foi estabelecida. Não foi observada associação entre o desenvolvimento de anticorpos e níveis de GAG urinário.

Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos da galsulfase foram avaliados em 13 pacientes com MPS VI que receberam 1 mg/kg de NAGLAZYME por meio de infusão semanal de 4 horas, durante 24 semanas. Os parâmetros farmacocinéticos nas semanas 1 e 24 estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros farmacocinéticos (mediana, intervalo)

Parâmetros farmacocinéticos	Semana 1	Semana 24
C _{max} (mcg/mL)	0,8 (0,4 a 1,3)	1,5 (0,2 a 5,5)
ASC _{0-t} (h-mcg/mL) ^a	2,3 (1,0 a 3,5)	4,3 (0,3 a 14,2)
V _z (mL/kg)	103 (56 a 323)	69 (59 a 2,799)
CL (mL/kg/min)	7,2 (4,7 a 10,5)	3,7 (1,1 a 55,9)
Meia-vida (min)	9 (6 a 21)	26 (8 a 40)
C _{max} - concentração plasmática máxima ASC _{0-t} - área sob a curva de tempo x concentração plasmática de galsulfase do início da infusão até 60 minutos após a infusão V _z - Volume de distribuição CL- <i>clearance</i> plasmático		

Os parâmetros farmacocinéticos da galsulfase relacionados na tabela 2 requerem cuidados na interpretação devido à alta variabilidade do teste. O desenvolvimento de anticorpos anti-galsulfase parece ter impacto na farmacocinética da galsulfase, contudo, os dados são limitados.

Potencial imunogênico

Noventa e oito por cento (53/54) dos pacientes tratados com NAGLAZYME e submetidos à avaliação da presença de anticorpos anti-galsulfase desenvolveram anticorpos IgG antigalsulfase entre 4 a 8 semanas de tratamento (em quatro estudos clínicos). Em dezenove pacientes que utilizaram NAGLAZYME em estudos clínicos controlados com placebo, amostras de soro foram avaliadas para verificar a potencial relação do desenvolvimento de anticorpos anti-galsulfase e os resultados clínicos. Todos os dezenove pacientes que utilizaram NAGLAZYME desenvolveram anticorpos específicos contra a galsulfase; contudo, a análise não mostrou relação previsível consistente entre o título total de anticorpos, anticorpos neutralizadores ou IgG e reações associadas à infusão, níveis urinários de glicosaminoglicanos (GAG) ou resultados dos testes de resistência física. Os anticorpos foram avaliados em relação à capacidade de inibição da atividade enzimática mas não em relação à capacidade de captação celular.

Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados dos testes foram considerados positivos para os anticorpos anti-galsulfase usando um determinado ensaio; isto faz com que os

resultados sejam altamente dependentes da sensibilidade e especificidade deste ensaio. Adicionalmente, a observação da incidência de anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores como a manipulação da amostra; o horário de coleta da amostra; medicações concomitantes e doença de base. Por estas razões, a comparação entre a incidência de anticorpos anti-galsulfase com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser equivocada.

Toxicologia não clínica

Carcinogênese; mutagênese e redução da fertilidade.

Não foram realizados estudos de longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico e o potencial mutagênico da galsulfase.

O uso da Galsulfase em dose intravenosa de até 3,0 mg/Kg (aproximadamente 0,5 vezes a dose recomendada para seres humanos, de 1 mg/Kg com base na superfície corpórea) não teve efeito na fertilidade e na reprodução de ratos machos e fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NAGLAZYME está contraindicado em casos de hipersensibilidade à droga ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações anafiláticas e alérgicas

Foram observadas reações anafiláticas e reações alérgicas graves nos pacientes durante e após 24 horas da infusão com NAGLAZYME. Algumas das reações apresentaram risco de vida e incluíram anafilaxia, choque, dificuldade respiratória, dispneia, broncoespasmo, edema de laringe e hipotensão. Se ocorrer anafilaxia ou outra reação alérgica grave, a infusão com NAGLAZYME deve ser suspensa imediatamente, dando início a tratamento médico apropriado. Em pacientes que apresentarem anafilaxia ou outras reações alérgicas graves durante a infusão com NAGLAZYME alguns cuidados devem ser tomados para o reinício das infusões tais como:

disponibilidade de pessoal e equipamentos para uma eventual manobra de reanimação emergencial (incluindo epinefrina), durante a infusão (Ver: **Reações Adversas**).

Reações imunomediadas

Foram relatadas reações imunomediadas pelo complexo tipo III com o uso de NAGLAZYME, incluindo glomerulonefrite membranosa, como ocorre com outros tratamentos de reposição enzimática. Se ocorrerem reações imunomediadas deve-se considerar a descontinuação da administração de NAGLAZYME e iniciar tratamento médico apropriado. Devem-se considerar os riscos e benefícios de nova administração de NAGLAZYME, caso já tenha ocorrido uma reação imunomediada. Alguns pacientes voltaram ao tratamento sob estrita supervisão médica. (Ver: **Reações Adversas**).

Risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda

Deve-se ter cuidado ao administrar NAGLAZYME a pacientes com menos de 20 Kg e/ou suscetíveis a sobrecarga líquida, tais como pacientes com doença respiratória aguda ou pacientes com função cardíaca e/ou respiratória comprometidas. Nestes casos, pode ocorrer insuficiência cardíaca congestiva. Durante a infusão de NAGLAZYME devem estar disponíveis suporte médico apropriado e medidas de monitoramento. Alguns pacientes podem requerer tempo prolongado de observação, conforme suas necessidades individuais. (Ver: **Reações Adversas**).

Complicações respiratórias agudas associadas com a administração de NAGLAZYME

É comum ocorrer apneia do sono em pacientes portadores de MPS VI e o pré-tratamento com anti-histamínicos pode aumentar o risco da ocorrência de episódios de apneia. Antes do início do tratamento, deve-se avaliar o grau de obstrução das vias aéreas. Pacientes, que utilizam suplemento de oxigênio ou pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP) durante o sono, devem fazer uso destes dispositivos ou tê-los prontamente disponíveis durante a infusão, para o caso de ocorrer sonolência induzida pelo uso de anti-histamínicos ou mesmo uma reação à infusão.

Em pacientes que apresentam doença respiratória ou febril aguda, deve-se considerar postergar a infusão com NAGLAZYME, devido à possibilidade de ocorrência de comprometimento respiratório agudo durante a infusão.

Reações à infusão

Devido ao potencial de ocorrência de reações durante a infusão, os pacientes devem receber anti-histamínicos associados ou não a antipiréticos antes das infusões. Independente do pré-tratamento de rotina com anti-histamínicos, reações à infusão, algumas severas, ocorreram em 33 de 59 (56%) dos pacientes tratados com NAGLAZYME. Reações graves durante a infusão incluíram: edema de laringe; apneia; febre, urticária, dificuldade respiratória, angiodema e reação anafilactóide. Reações adversas severas incluíram: urticária, dor no peito, rash cutâneo, dispneia, apneia, edema de laringe e conjuntivite. (Ver: **Reações Adversas**).

Os sintomas mais comuns relacionados à infusão do medicamento foram: febre, calafrio, rash cutâneo, urticária, dispneia, náusea, vômito, prurido, eritema, dor abdominal, hipertensão e dor de cabeça. Foram também relatados: dificuldade respiratória, dor no peito, hipotensão, angioedema, conjuntivite, tremor e tosse. Pode-se esperar que uma 1ª reação à infusão ocorra desde a 1ª infusão até a infusão da 146ª semana. Vinte e três de 33 (70%) pacientes relataram reações recorrentes durante múltiplas infusões embora nem sempre em semanas consecutivas.

Os sintomas geralmente cessaram com medidas tais como diminuição da velocidade de infusão ou com a sua interrupção temporária, bem como com a administração adicional de anti-histamínicos, antipiréticos e ocasionalmente de corticosteroides. A maioria dos pacientes tolerou completar as suas infusões. As infusões subsequentes foram realizadas com velocidades inferiores de administração de NAGLAZYME, com tratamento profilático adicional de anti-histamínico e, no evento de uma reação mais severa, com tratamento profilático com corticosteroides.

Caso ocorra reação severa à **infusão**, interrompa imediatamente a infusão de NAGLAZYME e inicie tratamento apropriado. Devem-se considerar os riscos e benefícios de readministrar NAGLAZYME após a ocorrência de reação severa à infusão.

Não foram identificados fatores que predisponham o paciente às reações à infusão. Não houve associação entre a severidade das reações à infusão e o título dos anticorpos anti-galsulfase.

Compressão da Medula Cervical ou Espinal

A compressão da medula cervical/ espinal resultando em mielopatia é uma complicação grave da MPS VI. Espera-se que a compressão de caráter progressivo da medula cervical/ espinal ocorra como parte da história natural da doença, inclusive em pacientes em tratamento com NAGLAZYME. Há relatos, posteriores à comercialização de NAGLAZYME, de pacientes que apresentaram compressão ou piora da compressão da medula cervical/ espinal, sendo indicada a cirurgia para descompressão. Os pacientes com MPS VI devem ser monitorados para a ocorrência de sinais e de sintomas de compressão da medula cervical/ espinal (incluindo dores nas costas, paralisia dos membros inferiores abaixo dos níveis de compressão, incontinência urinária e fecal) e devem receber os cuidados apropriados.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar NAGLAZYME sob refrigeração, entre 2°C e 8°C.

NÃO CONGELAR OU AGITAR ESTE MEDICAMENTO.

PROTEGER DA LUZ

Não use NAGLAZYME após o prazo de validade informado na embalagem. Este produto não contém conservantes. A solução diluída deve ser usada imediatamente. Se o uso imediato não for possível, a solução diluída deve ser armazenada entre 2°C e 8°C. O armazenamento após a diluição não deve exceder 48 horas entre o momento do preparo e o término da administração. Não armazene a solução diluída à temperatura ambiente, a não ser durante a infusão.

Antes de retirar NAGLAZYME do frasco, inspecione visualmente para verificar se há material particulado e/ou alteração na coloração. A solução de NAGLAZYME deve ser transparente a levemente opalescente e incolor a amarelo claro. Pode haver algumas partículas translúcidas. A solução não deve ser utilizada caso apresente alteração na coloração ou se houver material particulado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do medicamento.

Guarde-o em sua embalagem original.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O esquema posológico recomendado do NAGLAZYME é de 1 mg/kg de peso corpóreo administrado uma vez por semana como infusão endovenosa.

Recomenda-se o uso profilático de anti-histamínico associado ou não ao antipirético, de 30 a 60 minutos antes do início da infusão (ver **ADVERTÊNCIAS: reações à infusão**).

MODO DE USAR

O volume total da infusão deve ser administrado durante um período não inferior a 4 horas. NAGLAZYME deve ser diluído em uma solução de cloreto de sódio para infusão USP a 0,9% até um volume final de 250 mL e ser administrado por meio de infusão endovenosa controlada com o uso de uma bomba de infusão. A velocidade inicial de infusão deve ser de 6 mL/h na

primeira hora. Se essa infusão for bem tolerada, a velocidade da infusão poderá ser aumentada para 80 mL/h nas 3 horas restantes. Se ocorrerem reações à infusão, o tempo de infusão poderá ser prolongado por até 20 horas.

No caso de pacientes com peso igual ou inferior a 20 kg e/ou no caso de pacientes suscetíveis às sobrecargas de volume líquido, o médico deve considerar a diluição de NAGLAZYME em um volume de 100 mL. (ver: **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS**). A velocidade de infusão (mL/min) deverá ser reduzida de modo que a duração total do procedimento não seja inferior a 4 horas.

Cada frasco de NAGLAZYME contém 5 mg de galsulfase (expresso como conteúdo proteico) em 5 mL de solução, para uso único somente. O frasco não deve ser usado mais de uma vez. A solução concentrada para infusão deve ser diluída em cloreto de sódio para infusão, USP a 0,9%, por meio de técnicas assépticas. A solução diluída de NAGLAZYME deve ser administrada aos pacientes com o uso de um equipo de infusão com um filtro de 0,2 micrômetros (µm) em linha. Não há informações sobre a compatibilidade de NAGLAZYME diluído em recipientes de vidro.

Instruções de preparo e administração:

NAGLAZYME deve ser preparado de acordo com os passos seguintes. Usar técnica asséptica

1. Com base no peso de cada paciente e na dose recomendada de 1 mg/kg, determinar o número de frascos a serem diluídos:

$$\text{Peso do paciente (kg)} \times 1 \text{ mL/kg de NAGLAZYME} = \text{Quantidade total de NAGLAZYME em mL}$$

$$\text{Quantidade total de NAGLAZYME em mL} \div 5 \text{ mL por frasco} = \text{Número total de frascos}$$

2. Estimar o número de frascos que será ministrado ao paciente arredondando para cima a fim de obter um número inteiro de frascos. Retirar o número necessário de frascos da geladeira e deixá-los atingir a temperatura ambiente. Não deixar os frascos em temperatura ambiente

por mais de 24 horas antes da diluição. Não aquecer ou colocar os frascos no forno de micro-ondas.

3. Antes de retirar o NAGLAZYME do frasco, inspecionar visualmente cada frasco para detectar a presença de material particulado e/ou alteração na coloração. A solução de NAGLAZYME deve ser transparente a levemente opalescente e incolor a amarelo claro. Algumas partículas translúcidas podem estar presentes. Não usar se a solução estiver com alteração na coloração ou se houver material particulado.
4. Da bolsa de infusão de 250 mL contendo cloreto de sódio para infusão, USP a 0,9%, retirar e descartar um volume igual ao volume de NAGLAZYME a ser adicionado. Se utilizar uma bolsa de infusão de 100 mL, esse procedimento não é necessário. Basta adicionar NAGLAZYME.
5. Retirar lentamente o volume de NAGLAZYME calculado a partir do número apropriado de frascos, tendo o cuidado de evitar agitação excessiva (turbilhonamento). Não usar agulha com filtro, pois esta pode causar agitação. O turbilhonamento pode desnaturar o NAGLAZYME tornando-o biologicamente inativo.
6. Adicionar lentamente a solução de NAGLAZYME ao cloreto de sódio para infusão, USP, a 0,9%, tomando cuidado para não agitar as soluções. Não usar agulha com filtro.
7. Fazer uma rotação suave da bolsa de infusão para garantir uma distribuição uniforme do NAGLAZYME. Não agitar a solução.

NAGLAZYME não contém conservante, portanto, após a diluição com soro fisiológico nas bolsas de infusão, qualquer produto não utilizado ou que tenha sobrado deve ser desprezado de acordo com as normas da instituição.

NAGLAZYME não deve ser infundido com outros produtos no mesmo dispositivo de infusão. A compatibilidade do NAGLAZYME em solução com outros produtos não foi avaliada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência obtida nos estudos clínicos

Como os estudos clínicos são realizados em condições amplamente variáveis, as taxas das reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às observadas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

NAGLAZYME foi estudado por meio de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo; dos 39 pacientes, 66% eram mulheres e 62% eram brancos não hispânicos. Os pacientes tinham idades entre 5 a 29 anos. Os pacientes tratados com NAGLAZYME eram aproximadamente 3 anos mais velhos do que os pacientes que receberam placebo (idade média de 13,7 anos e 10,7, respectivamente).

As reações adversas graves que ocorreram durante esse estudo incluem apneia; febre e dificuldade respiratória. As reações adversas severas incluem dor no peito, dispneia, edema de laringe e conjuntivite. As reações adversas mais comuns, para as quais foi necessária intervenção, foram reações durante o procedimento infusional.

A Tabela 3, a seguir, resume as reações adversas que ocorreram no estudo controlado com placebo em pelo menos dois pacientes a mais no grupo que usou NAGLAZYME do que no grupo que recebeu placebo.

Tabela 3: Reações adversas que ocorreram no estudo controlado com placebo em pelo menos dois pacientes a mais no grupo tratado com NAGLAZYME

Terminologia preferencial descrita MedDRA	NAGLAZYME (n = 19)	Placebo (n = 20)*
	Nº de pacientes (%)	Nº de pacientes (%)
Todos	19 (110)	20 (100)
Dor abdominal	9 (47)	7 (35)
Dor de ouvido	8 (42)	4 (20)

Terminologia preferencial descrita MedDRA	NAGLAZYME (n = 19)	Placebo (n = 20)*
	Nº de pacientes (%)	Nº de pacientes (%)
Artralgia	8 (42)	5 (25)
Dor	6 (32)	1 (5)
Conjuntivite	4 (21)	0
Dispneia	4 (21)	2 (10)
Rash cutâneo	4 (21)	2 (10)
Calafrios	4 (21)	0
Dor torácica	3 (16)	1 (5)
Faringite	2 (11)	0
Arreflexia	2 (11)	0
Opacidade de córnea	2 (11)	0
Gastroenterite	2 (11)	0
Hipertensão	2 (11)	0
Mal-estar	2 (11)	0
Congestão nasal	2 (11)	0
Hérnia umbilical	2 (11)	0
Perda auditiva	2 (11)	0
*Um dos 20 pacientes do grupo que recebeu placebo abandonou o estudo após a quarta semana de infusão		

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Além das reações adversas listadas na Tabela 3, outras reações adversas normalmente observadas no estudo aberto foram prurido, urticária, febre, dor de cabeça (cefaleia), náusea e vômito. As reações adversas mais comuns que necessitaram de intervenção ocorreram durante a

infusão. As reações adversas graves incluíram edema laríngeo, urticária, angioedema e outras reações alérgicas. As reações alérgicas graves incluíram urticária, erupção cutânea e dor abdominal.

Os eventos adversos observados nos quatro estudos abertos (em até 261 semanas de tratamento) não foram de natureza nem de gravidade diferentes do que os observados no estudo controlado por placebo. Nenhum paciente descontinuou o tratamento com NAGLAZYME durante o estudo aberto devido a eventos adversos.

Experiência pós-comercialização

Foram identificadas as seguintes reações adversas durante a comercialização de NAGLAZYME. Como essas reações foram relatadas de forma voluntária por uma população de tamanho não definido, não é sempre possível estimar a frequência de forma precisa ou mesmo estabelecer uma relação causal resultante da exposição ao medicamento.

Adicionalmente às reações à infusão, relatadas nos estudos clínicos, as reações adversas graves, que ocorreram mundialmente durante o uso comercial de NAGLAZYME, incluem anafilaxia, choque, hipotensão, broncoespasmo e insuficiência respiratória.

Outras reações durante a infusão incluíram febre, eritema, palidez, bradicardia, taquicardia, hipoxia, cianose, taquipneia e parestesia.

Através de observações pós-comercialização foi reportado um único caso de nefropatia membranosa e raros relatos de trombocitopenia. No caso da ocorrência de nefropatia membranosa, a biópsia renal mostrou a presença de complexos de imunoglobulina-galsulfase nos glomérulos. Tanto no caso de nefropatia membranosa como nos de trombocitopenia, os pacientes não tiveram intercorrências no reinício da terapia.

10. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico

Foram realizados estudos clínicos com NAGLAZYME em 56 pacientes com idades entre 5 a 29 anos, sendo a maior parte dos pacientes do grupo pediátrico. (Ver: Estudos Clínicos, Tabela 1). Não há evidência de considerações especiais quando o NAGLAZYME for administrado à população pediátrica.

Uma das questões essenciais consiste em tratar crianças, com idades inferiores a 5 anos, que sofram de uma forma grave da doença, embora não tenham sido incluídos no estudo principal de fase 3 doentes com idades inferiores a 5 anos.

Dados limitados estão disponíveis para pacientes com menos de 1 ano de idade (Consulte os estudos clínicos).

Uso geriátrico

Os estudos clínicos realizados com NAGLAZYME não incluíram pacientes com idade acima de 29 anos. Não se sabe se pacientes com mais idade teriam a mesma resposta.

Gravidez

Não foram realizados estudos adequados e controlados com o uso de NAGLAZYME em mulheres grávidas.

Foram realizados estudos reprodutivos em ratos com doses intravenosas de até 3 mg/kg/dia (aproximadamente 0,5 vezes a dose recomendada para seres humanos de 1mg/Kg com base na área da superfície corpórea) e em coelhos com doses intravenosas de até 3 mg/kg/dia (aproximadamente 0,97 vezes a dose recomendada para seres humanos de 1mg/Kg com base na área da superfície corpórea) que não revelaram evidência de redução da fertilidade nem de danos ao feto devido ao NAGLAZYME. NAGLAZYME deve ser utilizado em mulheres grávidas somente se claramente necessário, isto é, se o benefício justificar o risco.

Mulheres que estão amamentando (nutrizes)

Não se sabe se NAGLAZYME é excretado no leite humano. Devido ao fato de que muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cuidado ao administrar NAGLAZYME em mulheres que estão amamentando.

11. SUPERDOSE

Não existe documentação relativa à superdosagem com o uso de NAGLAZYME.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.7333.0001.001-6

Farmacêutico Responsável: Eduardo Oliveira Thompson

CRF-SP No. 14.568

Registrado por: BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda

Rua James Joule No. 92; cj.: 42

São Paulo, São Paulo

CEP.: 04576-080

CNPJ: 08.002.360/0001-34

Serviço de Atendimento ao Cliente

Telefone: 0800-722-0350

Fabricado por:

BioMarin Pharmaceutical Inc.

105 Digital Drive

Novato, CA 94949,

Estados Unidos da América

Importado e comercializado no Brasil por:

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda

Rua James Joule No. 92; cj.: 42

São Paulo, São Paulo

CEP.: 04576-080

CNPJ: 08.002.360/0001-34

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/01/2014	-	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	24/02/2014	0142229/14-4	Alteração de Texto de Bula	23/04/2014	Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco	VPS/VP	Solução injetável de 1 mg/mL de galsulfase em frasco-ampola com 5 mL de solução