

UPLYSOTM

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Pó Liofilizado

200 U



**UplysoTM
alfataliglicerase**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: UplysoTM

Nome genérico: alfataliglicerase

APRESENTAÇÕES

Cartucho com 1 frasco-ampola contendo 200 unidades de pó para solução para infusão.

Peso líquido: 244 mg

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 200 unidades^a de alfataliglicerase^b.

Após a reconstituição, a solução contém 40 unidades de alfataliglicerase por mL (200 unidades/5 mL).

Excipientes: manitol, polissorbato 80, citrato de sódio (como tribásico diidratado) e ácido cítrico anidro.

a = Uma unidade (U) enzimática é definida como sendo a quantidade da enzima que catalisa a hidrólise de um micromol do substrato sintético para-nitrofenil- β -D-glucopiranosida (pNP-Glc) por minuto a 37°C.

b = A alfataliglicerase é uma forma recombinante da glucocerebrosidase humana expressa em suspensão de células de planta de cenoura transformada, que naturalmente produz estruturas de manose terminais para macrófagos alvo.

Excipientes com efeito conhecido: um frasco-ampola contém 0,3 mmol de sódio.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Uplyso™ (alfataliglicerase) é uma enzima hidrolítica lisossomal glucocerebrosidase específica indicada para a terapia de reposição enzimática a longo prazo em pacientes adultos com diagnóstico confirmado de doença de Gaucher Tipo I. As manifestações da doença de Gaucher podem incluir uma ou mais das seguintes: esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia, doença óssea.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Estudo em pacientes sem tratamento prévio com terapia de reposição enzimática

A eficácia de Uplyso™ foi avaliada em um estudo conduzido com 31 pacientes, com 18 anos ou mais com doença de Gaucher.

Um estudo pivotal, multicêntrico, duplo-cego, randomizado de fase III de 30 ou 60 unidades/kg foi conduzido em pacientes com doença de Gaucher que nunca receberam terapia de reposição enzimática.

As infusões intravenosas foram administradas a cada duas semanas por 9 meses (38 semanas). Trinta e um (31) pacientes tratados com 30 unidades/kg (n=15) ou 60 unidades/kg (n=16) foram avaliados quanto à eficácia. Quinze pacientes eram do sexo masculino. A média de idade foi 36,1 anos, variando de 19 a 74 anos.

Ambos os grupos de dose demonstraram uma redução estatisticamente significativa no volume do baço na visita do mês 6 (30 unidades/kg, 22,21%; 60 unidades/kg, 29,94%; ambos p<0,0001) e na visita do mês 9 comparado com a linha basal (30 unidades/kg, 26,91%; 60 unidades/kg, 38,01%; ambos p<0,0001). Efeitos similares foram observados no aumento da hemoglobina, redução no volume do fígado e aumento na contagem de plaquetas, conforme apresentado na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Alteração média nos parâmetros clínicos dos valores basais até 9 meses em pacientes com doença de Gaucher nunca tratados anteriormente iniciando terapia com alfataliglicerase

Parâmetro clínico	Ponto de tempo	30 unidades/kg (N=15)	60 unidades/kg (N=16)
		Média (EP)^\dagger	Média (EP)
Volume do baço (%VC)*	Basal	3,1 (0,4)	3,3 (0,7)
	Mês 9	2,2 (0,3)	2,1 (0,5)
	Alteração	-0,9 (0,1)	-1,3 (0,3)
Volume do baço (MN)**	Basal	15,4 (2,0)	16,7 (3,3)
	Mês 9	11,1 (1,7)	10,4 (2,4)
	Alteração	-4,5 (0,6)	-6,6 (1,4)
Hemoglobina (g/dL)^\#	Basal	12,2 (0,5)	11,4 (0,6)
	Mês 9	14,0 (0,4)	13,6 (0,5)
	Alteração	1,6 (0,4)	2,2 (0,4)
Volume do fígado (%VC)	Basal	4,2 (0,2)	3,8 (0,3)
	Mês 9	3,6 (0,2)	3,1 (0,2)
	Alteração	-0,6 (0,1)	-0,6 (0,1)
Volume do fígado	Basal	1,7 (0,1)	1,5 (0,1)

(MN)	Mês 9	1,4 (0,1)	1,2 (0,1)
	Alteração	-0,2 (0,1)	-0,3 (0,0)
Contagem de plaquetas (por mm ³)	Basal	75.320 (10.550)	65.038 (7.167)
	Mês 9	86.747 (13.165)	106.531 (13.303)
	Alteração	11.427 (5.219)	41.494 (11.766)

* % VC = percentagem do volume corporal;

** MN = múltiplo do normal;

g/dL = gramas por decilitro;

^ EP = Erro padrão

O comprometimento ósseo foi avaliado antes do tratamento e aos 9 meses em um subconjunto de 8 pacientes sem tratamento prévio, usando a técnica da imagem do deslocamento químico quantitativo, que mede a fração de gordura da medula óssea. A melhora foi observada em todos os pacientes. Adicionalmente, 3 dentre 5 pacientes com baixas medições na fase basal, abaixo de 0,23 (limiar associado com um aumento de risco de complicações ósseas), melhoraram até níveis que se correlacionam com risco reduzido.

Vinte e seis pacientes sem tratamento prévio continuaram a ser tratados com alfataliglicerase em uma extensão deste estudo de uma maneira cega durante um período total de tratamento de 24 meses e mostraram uma melhoria contínua na eficácia. Para os respectivos grupos de 30 e 60 unidades/kg, a média ± SD do volume do baço diminuiu ($40,5 \pm 9,6\%$ e $54,9 \pm 12,8\%$), a hemoglobina aumentou ($1,3 \pm 1,7$ g/dL e $2,4 \pm 2,3$ g/dL), o volume do fígado diminui ($20,6 \pm 6,9\%$ e $17,5 \pm 13,3\%$), e a contagem de plaquetas aumentou ($28.433 \pm 31.996/\text{mm}^3$ e $72.029 \pm 68.157/\text{mm}^3$).

Estudo em pacientes que mudaram a partir do tratamento com imiglucerase para o tratamento com alfataliglicerase

Um estudo multicêntrico, aberto, de braço único foi conduzido em pacientes adultos da doença de Gaucher clinicamente estáveis com imiglucerase e passaram a utilizar a alfataliglicerase com a dose igual à dose anterior de imiglucerase. Vinte e seis pacientes adultos foram incluídos e 25 completaram 9 meses de tratamento com as infusões de alfataliglicerase, a cada duas semanas. As doses variaram entre 9 unidades/kg a 60 unidades/kg com uma média de 29,2 unidades/kg. A faixa etária era de 18 a 66 anos: 14 pacientes eram homens e 12 eram mulheres. Os volumes dos órgãos mantiveram-se estáveis. O volume médio do baço foi 822 mL no início do estudo e 749 mL no Mês 9, correspondendo a volumes do baço de 5,5 MN (múltiplo do normal) no início do estudo e 5,1 MN no mês 9. A mediana do volume do baço foi 814 mL no início do estudo e 697 mL depois de 9 meses, correspondendo a medianas do volume do baço 4,3 MN no início do estudo e 3,5 MN no mês 9. Os volumes médios do fígado foram 1857 mL no início do estudo e 1786 mL depois de 9 meses, correspondendo a volumes do fígado de 1,0 MN no início do estudo e 0,9 MN no Mês 9. As medianas do volume do fígado foram 1816 mL e 1801 mL no início do estudo e aos 9 meses, correspondendo a volumes do fígado de 0,9 MN no início do estudo e 0,9 MN no Mês 9.

Parâmetros hematológicos foram também estáveis. A hemoglobina média foi 13,5 g/dL no início do estudo e 13,3 g/dL depois de 9 meses, e as contagens de plaquetas médias foram 160.447/mm³ no início do estudo e 157.920/mm³ depois de 9 meses. As medianas do nível de hemoglobina foram 13,6 g/dL tanto no início do estudo quanto após 9 meses, e as medianas da contagem de plaquetas foram 163.167/mm³ e 159.000/mm³ no início do estudo e depois de 9 meses, respectivamente. Pacientes pediátricos foram incluídos no estudo de troca de imiglucerase para alfataliglicerase, porém ainda não concluíram o protocolo do estudo e, portanto, estes dados ainda não estão disponíveis.

Doença de Gaucher Neuronopática

Pacientes com sintomas neurológicos graves e complexos foram excluídos dos estudos clínicos.

População Pediátrica

Embora a segurança e a eficácia de UplysoTM ainda não estejam estabelecidas em pacientes pediátricos, UplysoTM foi administrado em crianças de 2 a 18 anos nos estudos clínicos. Estudos realizados até o momento não demonstraram diferenças com relação à eficácia da terapia ou com os tipos e frequências dos eventos adversos em pacientes adultos.



População Geriátrica

Até o momento, os dados disponíveis nesta população são limitados.

Referências

Aviezer D, Brill-Almon E, Shaaltiel Y, et al. A plant-derived recombinant human lucocerebrosidase enzyme—a preclinical and phase I investigation. *PLoS One*. 2009;4(3):e4792.

Zimran, Ari et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011;118(22)(Nov):5767–5773.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A alfataliglicerase é uma forma recombinante ativa da enzima lisossomal humana, β -glucocerebrosidase, expressada em um sistema bioreator descartável de células da raiz da planta de cenoura geneticamente modificadas. A β -glucocerebrosidase (β -D-glucosil-N-acilsfingosina glucohidrolase, E.C. 3.2.1.45) é uma enzima da glicoproteína lisossomal que catalisa a hidrólise do glicolipídio glucocerebrosídeo à glicose e ceramida.

Propriedades Farmacocinéticas

Em indivíduos saudáveis, após uma dose única por infusão intravenosa durante 90 minutos, a alfataliglicerase é rapidamente eliminada com uma média de meia-vida de eliminação de 8 minutos e 17 minutos para a dose de 30 unidades/kg e 60 unidades/kg, respectivamente. A AUC_{last} (a área sob a curva da concentração plasmática em função do tempo, do instante 0 até a última concentração mensurável) média é de 3.608 ng.h/mL para 30 unidades/kg e 13.474 ng.h/mL para 60 unidades/kg, e o aumento na AUC_{last} parece ser mais do que proporcional à dose. A depuração média é de 3,2 mL/min/kg para a dose de 30 unidades/kg e 1,9 mL/min/kg à dose de 60 unidades/kg com a constante média observada declarando um volume de distribuição (V_{ss}) de 68 mL/kg - 71 mL/kg. Nenhuma diferença entre pacientes de ambos os sexos foi observada na exposição.

Em pacientes com doença de Gaucher, a alfataliglicerase é rapidamente eliminada seguindo infusão intravenosa. Após infusão intravenosa durante 60 a 120 minutos a doses de 30 unidades/kg e 60 unidades/kg, a mediana da meia-vida de eliminação é de aproximadamente 18,9 a 28,7 minutos, respectivamente. Dados da dose única indicam que a exposição é subsequentemente mais baixa em pacientes com doença de Gaucher comparados a indivíduos saudáveis. Após uma administração bissemanal contínua, não houve nenhuma indicação clara de acumulação, apesar da dose de 60 unidades/kg mostrar uma tendência para valores mais elevados, mas isto não se refletiu na depuração ou na meia-vida de eliminação. No estado de equilíbrio, a mediana da AUC_{0-t} (exposição) é 1.989 ng.h/mL e 6.751 ng.h/mL, respectivamente, depois de doses de 30 unidades/kg e 60 unidades/kg na semana 38, que parece sugerir um aumento mais do que proporcional da dose na AUC_{0-t} . Não há diferença de gênero na exposição. Após a dose única, os valores da mediana da depuração sistêmica (*systemic clearance CL*) foram aproximadamente 30 L/hr e 20 L/hr para doses de 30 unidades/kg e 60 unidades/kg, respectivamente. O volume médio de distribuição durante a fase de eliminação (V_z) varia de cerca de 11,7 - 17,5 L. O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) variou de 7,30 a 11,7 L para os dois grupos de dose.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não-clínicos não revelaram risco especial em humanos com base na análise dos dados dos estudos de segurança farmacológica de toxicidade de dose única, de dose repetida e de toxicidade de reprodução e desenvolvimento. Os estudos de desenvolvimento pré e pós-natal não foram conduzidos com a alfataliglicerase.

4. CONTRAINDICAÇÕES

UplysoTM é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a alfataliglicerase ou a qualquer um de seus excipientes.



Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Resposta dos anticorpos

Pacientes desenvolveram anticorpos imunoglobulinas G (IgG) para alfataliglicerase. A relação dos anticorpos anti-alfataliglicerase a eventos adversos não é clara atualmente, dado ao pequeno número de pacientes, até agora, avaliado no programa clínico. Entretanto, uma análise da presença de anticorpos anti-alfataliglicerase com os eventos adversos que poderiam estar relacionados à hipersensibilidade (vide item 5. Advertências e Precauções: reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade) demonstrou que a maioria dos eventos foram observados em pacientes com resultados positivos para anticorpos anti-alfataliglicerase do que em pacientes com resultados negativos para anticorpos IgG anti-alfataliglicerase. Dois pacientes sem tratamento prévio e um paciente que havia utilizado a imiglucerase foram determinados como positivos para atividade neutralizante em um ensaio *in vitro*, três pacientes apresentaram resultados negativos em um ensaio baseado em células.

Os pacientes que desenvolverem reações imunes ou de infusão ao tratamento com alfataliglicerase devem ser monitorados para detecção de anticorpos anti-drogas (AAD) para alfataliglicerase. Adicionalmente, pacientes com reações imunes a outras terapias de reposição enzimática que estão migrando para alfataliglicerase devem ser monitorados para AAD para alfataliglicerase.

Impacto de anticorpos anti-drogas na eficácia

A relevância de AAD na resposta terapêutica atualmente não é clara (vide item 9. Reações Adversas).

Reações relacionadas a infusão e hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, são possíveis, portanto suporte médico adequado deve estar prontamente disponível quando Uplyso™ for administrado. Uplyso™ pode causar reações relacionadas à infusão (definidas como reações que ocorrem dentro de 24 horas após a infusão) e reações de hipersensibilidade alérgica. Se uma reação alérgica grave ocorrer, a descontinuação imediata da infusão de Uplyso™ é recomendada. Pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade ou relacionadas à infusão podem, em geral, ser controlados com êxito e mantidos em tratamento. O tratamento pode ser continuado por meio de diminuição da velocidade de infusão ou por meio de medicamentos tais como anti-histamínicos, antitérmicos e/ou corticosteroides, e/ou interrompendo e retomando o tratamento com a velocidade de infusão diminuída. O pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteroides pode prevenir reações subsequentes.

Alergia a cenoura

A ocorrência de reações alérgicas ao Uplyso™ em pacientes com conhecida alergia a cenouras é atualmente desconhecida e não foi avaliada em estudos clínicos; portanto, recomenda-se precaução no tratamento destes pacientes. Se reações relacionadas à infusão ou hipersensibilidade ocorrerem, os pacientes devem ser conduzidos como descrito acima.

Gravidez e lactação

Gravidez

Estudos de reprodução de Uplyso™ foram realizados em ratos e coelhos com doses de até 5 vezes a dose máxima humana em mg/m² e não revelaram evidências de diminuição da fertilidade ou dano ao feto, devido à administração da alfataliglicerase (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos). Entretanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Uma vez que estudos de reprodução animal nem sempre predizem a resposta humana, recomenda-se cautela quando o medicamento for prescrito para mulheres grávidas.



UplysoTM é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se UplysoTM é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, deve-se ter precaução quando UplysoTM for administrado em lactantes.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Fertilidade

UplysoTM não afetou a fertilidade, o desempenho de reprodutividade ou as características do esperma em animais (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

Como foram reportadas tonturas nos estudos clínicos com UplysoTM, os pacientes devem estar cientes de como eles reagirão ao UplysoTM antes de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar e transportar o produto sob refrigeração (2°C a 8°C), protegido da luz. Não congelar. Após reconstituição em água para injeção, UplysoTM deve ser diluído e usado imediatamente. A estabilidade química e física da solução reconstituída em água para injeção foi demonstrada por 24 horas a 2°C a 8°C protegida da luz. A solução diluída em infusão salina é estável por até 24 horas entre 2°C a 8°C, protegida da luz. O período total de armazenamento do produto reconstituído e diluído não deve exceder 24 horas a 2°C a 8°C.

Os frascos fechados possuem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação armazenados entre 2°C a 8°C, protegidos da luz.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: pó branco a quase branco que pode formar uma massa. Após a reconstituição, a solução é límpida, incolor e essencialmente livre de partículas visíveis.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com UplysoTM deve ser supervisionado por um médico experiente no gerenciamento de pacientes com doença de Gaucher.

A administração em domicílio, sob supervisão de um profissional da saúde, pode ser considerada a critério médico para aqueles pacientes que toleraram as infusões (vide item 9. Reações Adversas).

Posologia

Devido à heterogeneidade e à natureza multi-sistêmica da doença de Gaucher, os ajustes na dose devem ser realizados de indivíduo para indivíduo. A necessidade da dose pode aumentar ou diminuir, com base na atingimento dos objetivos do tratamento observados através de uma avaliação regular e detalhada das



manifestações clínicas dos pacientes. As doses iniciais de UplysoTM variam de 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corpóreo, uma vez a cada duas semanas, dependendo da avaliação clínica do médico.

Pacientes em tratamento atual com imiglucerase para Doença de Gaucher Tipo I podem fazer a troca por UplysoTM. Recomenda-se que pacientes em tratamento prévio com uma dose estável de imiglucerase iniciem o tratamento com UplysoTM na mesma dose de quando trocaram de imiglucerase para UplysoTM.

Ajustes de dose podem ser feitos baseados na obtenção e manutenção dos objetivos terapêuticos de cada paciente. Estudos clínicos com alfataliglicerase avaliaram doses variando entre 9 unidades/kg a 69 unidades/kg a cada duas semanas (vide item 10. Superdose).

População pediátrica

A segurança e eficácia de UplysoTM ainda não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. A alfataliglicerase foi administrada em crianças de 2 a 18 anos em estudos clínicos. Estudos realizados até o momento não demonstraram diferenças com relação à efetividade da terapia ou com os tipos e frequencias das reações adversas em pacientes adultos.

Disfunção Renal e Hepática

Não foram conduzidos estudos sobre a alfataliglicerase em pacientes com doença de Gaucher com disfunção renal ou hepática.

Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade)

Oito (8) pacientes que receberam UplysoTM durante estudos clínicos tinham 65 anos de idade ou mais. Os dados limitados disponíveis não indicam a necessidade de ajuste de dose para esse grupo de pacientes.

Instruções para administração

Após reconstituição e diluição, a preparação deve ser administrada por via intravenosa através de infusão durante um período de 60 a 120 minutos (vide item 5. Advertências e Precauções). A duração da infusão deve ser ajustada conforme a tolerância do paciente. A solução diluída deve ser filtrada através de filtro de linha de baixa ligação proteica de 0,2 µm durante a administração. O volume total de solução para infusão deve ser administrada em um período não inferior que 60 minutos.

O número de frascos de UplysoTM necessário para o paciente na dose recomendada deve ser reconstituído em água estéril para injeção conforme instruções para administração. Os medicamentos reconstituídos são agrupados e o volume para infusão deve ser ajustado com solução para injeção de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para um volume total de 100 a 200 mL.

Cada frasco de UplysoTM é para uso único e individualizado.

A fim de permitir a precisa administração do medicamento, cada frasco contém um excesso de 6% (12 unidades).

O pó concentrado para solução para infusão deve ser reconstituído com água para injeção, diluído imediatamente com solução para infusão de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) e então deve ser administrado por infusão intravenosa.

O número de frascos a serem reconstituídos deve ser determinado com base no peso corporal e no regime posológico do paciente. Os frascos devem ser removidos da geladeira dentro de 1 hora da intenção de reconstituição.

Utilizar técnica asséptica.

Como não foram realizados estudos de compatibilidade, UplysoTM não deve ser misturado com nenhum outro medicamento, exceto com aqueles mencionados no item 8. Posologia e Modo de Usar.

Reconstituição



Reconstituir cada frasco com 5,1 mL de água para injeção estéril. A água para injeção deve ser adicionada lentamente para minimizar a formação de bolhas de ar e para assegurar uma mistura adequada do produto. O volume reconstituído é de 5,3 mL.

Misture o conteúdo do frasco suavemente. NÃO AGITE. Após a reconstituição a solução é límpida e incolor, essencialmente livre de partículas visíveis. A solução reconstituída deve ser diluída. Antes da diluição, cada frasco da solução reconstituída deve ser inspecionado visualmente quanto à descoloração e presença de material estranho particulado. Não utilizar os frascos que apresentem descoloração ou que contenham partículas estranhas.

Após reconstituição, diluir a solução do produto imediatamente e descartar o frasco. Não armazene frascos-ampolas inutilizados para uso subsequente.

Diluição

A solução reconstituída contém 40 unidades de alfataliglicerase por mL. O volume reconstituído permite a retirada exata de 5,0 mL (200 unidades) de cada frasco. Retirar 5,0 mL da solução reconstituída de cada frasco e combinar estes volumes em uma bolsa de infusão estéril.

Então, diluir o volume combinado com solução para infusão de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para um volume total de 100 mL a 200 mL. Misturar a solução para infusão delicadamente. Por tratar-se de uma solução de proteína, ocasionalmente pode ocorrer uma leve floculação (descrita como fibras ou partículas proteicas translúcidas) após a diluição. A solução diluída deve ser filtrada através de um filtro de linha de baixa ligação proteica de 0,2 µm durante a administração.

Recomenda-se que a solução diluída seja administrada o mais rápido possível após a diluição. Infundir conforme descrito neste item – Instruções para Administração. Parâmetros de estabilidade durante o uso são descritos no item 7 – Cuidados de Armazenamento do Medicamento. Qualquer produto remanescente deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Dose Omitida

Como o tratamento com UplysoTM deve ser supervisionado por um médico experiente no gerenciamento de pacientes com doença de Gaucher, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de UplysoTM foi avaliada em mais de 130 pacientes com doença de Gaucher. UplysoTM foi administrado em doses que variavam entre medianas 9 unidades/kg a 69 unidades/kg de peso corporal a cada duas semanas, por períodos de tratamento de até 39 meses.

Os pacientes tinham entre 2 e 85 anos de idade no momento do seu primeiro tratamento com UplysoTM e incluíram pacientes sem tratamento e previamente tratados com imiglucerase.

A maioria das reações adversas graves em pacientes nos estudos clínicos foram eventos adversos imunomediados da hipersensibilidade Tipo 1.

As reações adversas mais comuns foram reações relacionadas à infusão, ocorrendo dentro de 24 horas após a infusão. Os sintomas mais comumente observados das reações relacionadas à infusão foram: artralgia, dor de cabeça, reação relacionada à infusão, vômito, hipersensibilidade, rubor, prurido, dor nas extremidades e hipertensão pulmonar. Outras reações de infusão incluíram diarreia, desconforto no peito, sensação de calor, espasmos musculares, tremor, irritação na garganta, eritema e erupções cutâneas.

As reações adversas reportadas em pacientes com doença de Gaucher estão listadas na Tabela 2 (Todos os Indivíduos) e Tabela 3 (Indivíduos Adultos). As informações estão apresentadas por classe de órgãos e

frequência de acordo com a convenção MedDRA (Norma internacional para terminologia médica). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade:
 Muito comuns: ≥ 1/10
 Comuns: ≥ 1/100 a < 1/10

Tabela 2: Reações Adversas Relatadas em pacientes nos Estudos Clínicos Fase 3 (Todos os Indivíduos)*

Sistema de classe de órgãos	Reação Adversa	
	Muito Comum	Comum
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Tontura
Distúrbios vasculares		Rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Irritação na garganta
Distúrbios gastrintestinais	Vômito, dor abdominal ^a	Náusea
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Prurido ^b , eritema, erupção cutânea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia, dor nas extremidades	Dor óssea, dor lombar
Distúrbios gerais e condições do local da administração		Dor no local da infusão, fadiga, edema periférico
Lesões, envenenamento e complicações processuais		Reações relacionadas à infusão
Investigações		Ganho de peso

^a Dor abdominal inclui dor abdominal superior e dor abdominal inferior.

^b Prurido inclui Prurido generalizado

*A frequência de reações adversas ao medicamento foi calculada a partir de toda informação de evento adverso de causalidade.

Tabela 3: Reações Adversas Relatadas em pacientes nos Estudos Clínicos Fase 3 (Indivíduos Adultos)*

Sistema de classe de órgãos	Reação Adversa	
	Muito Comum	Comum
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Tontura
Distúrbios vasculares		Rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Irritação na garganta
Distúrbios gastrintestinais	Vômito, dor abdominal ^a	Náusea
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Prurido ^b	Eritema, erupção cutânea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia, dor nas extremidades, dor lombar	Dor óssea
Distúrbios gerais e condições do local da administração	Fadiga	Dor no local da infusão, edema periférico
Investigações		Ganho de peso
Lesões, envenenamento e complicações processuais	Reações relacionadas à infusão	

^a Dor abdominal inclui dor abdominal superior e dor abdominal inferior.

^b Prurido inclui Prurido generalizado

*A frequência de reações adversas ao medicamento foi calculada a partir de toda informação de evento adverso de causalidade.



No programa clínico, as reações de hipersensibilidade ocorrem a partir da primeira infusão (vide item 5. Advertências e Precauções).

As seguintes reações adversas foram reportadas durante a vigilância pós-comercialização:
Desordens do sistema imune: reação anafilática.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, os pacientes desenvolveram AAD IgG para alfataliglicerase. Em um estudo em pacientes adultos sem tratamento prévio de reposição enzimática, 17 dos 32 pacientes (17 de 32 - 53%), em que foram administrados alfataliglicerase a cada duas semanas, desenvolveram AAD após o tratamento (definidos como AAD-positivos em um ou mais pontos de tempo pós-tratamento). Dois pacientes adicionais foram AAD-positivos no início do estudo, um paciente retirou-se do estudo após desenvolver uma reação alérgica com a primeira dose de alfataliglicerase, e o segundo paciente apresentou títulos baixos constantes de AAD com o tratamento continuado.

Em pacientes pediátricos sem tratamento prévio de reposição enzimática, 2 de 11 (18%) pacientes desenvolveram AAD. Um desses pacientes foi AAD-positivo no início do estudo mas tornou-se AAD-negativo seguindo o tratamento com alfataliglicerase. Em um estudo com pacientes adultos e pediátricos com tratamento prévio de reposição enzimática (N=31; 26 pacientes adultos e 5 pacientes pediátricos), 5 pacientes (16% de todos os pacientes) que migraram do tratamento com imiglucerase para alfataliglicerase a cada duas semanas desenvolveram AAD após a mudança. Nenhum dos pacientes pediátricos com experiência prévia em tratamento de reposição enzimática desenvolveu AAD após mudança do tratamento de imiglucerase para alfataliglicerase. Na população com experiência prévia em tratamento de reposição enzimática, um paciente adulto e dois pediátricos adicionais que mudaram da imiglucerase foram AAD-positivos no início do estudo, mas AAD-negativos seguindo o tratamento com alfataliglicerase. A relevância de AAD a eventos adversos atualmente não é clara (vide item 5. Advertências e Precauções).

Utilizando ensaios de anticorpos neutralizantes de sensibilidade limitada, dois pacientes adultos sem tratamento prévio (aos 24 meses de tratamento com alfataliglicerase) e um paciente adulto que mudou de imiglucerase (aos 9 meses de tratamento com alfataliglicerase) foram determinados como positivos para a atividade neutralizante em um ensaio *in vitro* de inibição de enzima e como negativos em um ensaio baseado em células. A importância destes achados é desconhecida neste momento.

Os resultados do ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio e podem ser influenciados por vários fatores, tais como: metodologia de ensaio, tratamento da amostra, tempo de recolhimento da amostra, medicação concomitante e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para alfataliglicerase com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganadora.

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.

10. SUPERDOSE

Não há experiência de superdosagem com a alfataliglicerase. A dose máxima de alfataliglicerase em estudos clínicos foi de 69 unidades/kg de peso corporal.

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



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0229

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado por:

Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH

Wasserburg – Alemanha

Embalado por: (embalagem secundária)

Pharmacia & Upjohn Co.

Kalamazoo, Michigan – EUA

Importado por:

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ – Brasil

CEP 21040-900

CNPJ nº 33.781.055/0001-35

Ou

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO (destinação institucional)

UPLPOI_23





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES 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
15/05/2015		PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2015		PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS
04/03/2015	0192190158	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2015	0192190158	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?• REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS
03/02/2015	0099609152	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2014	0982546141	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Rotulagem - Nova Destinação	05/01/2015	<ul style="list-style-type: none">• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS
23/12/2014	1147043147	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2013	0748170135	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos Cuidados de Conservação	08/12/2014	<ul style="list-style-type: none">• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS



							MEDICAMENTO		
							<ul style="list-style-type: none">• POSOLOGIA E MODO DE USAR		
15/08/2014	0671054149	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2014	0671054149	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• POSOLOGIA E MODO DE USAR• REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS
23/07/2014	0593717145	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2014	0457349148	PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	12/06/2014	<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• POSOLOGIA E MODO DE USAR• REAÇÕES ADVERSAS• SUPERDOSE	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS
28/04/2014	0318078146	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2014	0318078146	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• REAÇÕES ADVERSAS• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS



03/04/2014	0249945142	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2014	0249945142	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?• INDICAÇÕES• RESULTADOS DE EFICÁCIA• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• POSOLOGIA E MODO DE USAR• REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS
17/10/2013	0876759139	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2013	0787748130	PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	30/09/2013	<ul style="list-style-type: none">• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS
31/07/2013	0623889131	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2013	0623889131	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS



19/03/2013	0208173133	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2010	528312104	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Biológico Novo	18/03/2013	• VERSÃO INICIAL	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS
------------	------------	--	------------	-----------	--	------------	------------------	----------	------------------------------------