



Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos  
**Bio-Manguinhos**

**BIO-MANGUINHOS ALFATALIGLICERASE**  
**(alfataliglicerase)**

**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS**  
**BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ**

**PÓ LIOFILIZADO INJETÁVEL**

**200 UNIDADES**

## **BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE**

### **Bio-Manguinhos Alfataliglicerase**

#### **I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome genérico:** alfataliglicerase

#### **APRESENTAÇÕES**

Cartucho com 1 frasco-ampola contendo 200 unidades de pó para solução para infusão.  
Peso líquido: 244 mg

#### **INFUSÃO INTRAVENOSA**

#### **USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém 200 unidades de alfataliglicerase.

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-nitrofenol-  $\beta$ -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**

Alfataliglicerase é indicado 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<sup>1</sup>**

A eficácia de alfataliglicerase 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 e na visita do mês 9 comparado com a linha basal (30 unidades/kg, 22,21%; 60 unidades/kg, 29,94%; ambos  $p < 0,0001$ ) e (30 unidades/kg, 26,91%; 60 unidades/kg, 38,01%; ambos  $p < 0,0001$ ), respectivamente. 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. Resumo das Alterações dos Parâmetros no *Endpoint* a partir do Basal até o Mês 9 e a Comparação entre os Grupos de Dose no Estudo Pivotal**

		Dose de alfataliglicerase		Comparação entre os grupos de dose
		30 U/kg	60 U/kg	30 vs 60 U/kg
Alteração novolume do baço %	Média(DP)	-26,91 (7,79)	-38,01 (9,38)	NA
	Valor p	<0,0001	<0,0001	0,060
Alteração na hemoglobina mg/dL	Média (DP)	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)	NA
	Valor p	0,0010	<0,0001	0,719
Alteração no volume do fígado %	Média (DP)	-10,48 (11,27)	-11,11 (6,68)	NA
	Valor p	0,0041	<0,0001	0,349
Alteração na contagem de plaquetas / mm <sup>3</sup>	Média (DP)	11,427 (20,214)	41,494 (47,063)	NA
	Valor p	0,0460 <sup>^</sup>	0,0031	0,042

DP: desvio padrão; NA: não aplicável

<sup>^</sup> Não significante: nível alfa pré-especificado foi de 0,025

O comprometimento ósseo foi avaliado antes do tratamento e aos 9 meses para os pacientes sem tratamento prévio, usando a técnica da imagem do deslocamento químico quantitativo. A melhora foi observada em todos os pacientes e 3/5 dos pacientes com baixas medições na fase basal, notou-se que o risco de complicações ósseas melhorou para níveis que se correlacionam com risco reduzido.<sup>1,2</sup>

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 unidade/kg, a média  $\pm$  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 diminuiu de  $20,6 \pm 6,9\%$  e  $17,5 \pm 13,3\%$ , e a contagem de plaquetas aumentou  $28,433 \pm 15,350/\text{mm}^3$  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<sup>3</sup>

Um estudo multicêntrico, aberto, de braço único 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 alfatiglicerase, a cada duas semanas.

As doses variaram entre 11 a 60 unidades/kg com uma média de 29,2 unidades/kg. A faixa etária era de 18 a 66 anos e 14 pacientes eram homens e 12 eram mulheres. Os volumes dos órgãos mantiveram-se estáveis. A mediana do volume do baço foi de 814,2 mL na fase basal e 697,3 mL após 9 meses e as respectivas medianas dos volumes do fígado foram 1816,5 e 1800,6 mL.

Parâmetros hematológicos foram também estáveis. A mediana da hemoglobina foi de 13,6 g/dL na fase basal e após 9 meses, e as medianas das contagens de plaquetas foram de 163.167 e 159.000/mm<sup>3</sup> na fase basal e após 9 meses, respectivamente. Pacientes pediátricos foram incluídos no estudo de troca de imiglucerase para alfatiglicerase, porém ainda não concluíram o protocolo do estudo e, portanto, estes dados ainda não estão disponíveis.

#### Doença de Gaucher Neuronopática<sup>1</sup>

Pacientes com sintomas neurológicos graves foram excluídos dos estudos clínicos.

#### População Pediátrica<sup>1</sup>

Embora a segurança e a eficácia de alfatiglicerase ainda não estejam estabelecidas em pacientes pediátricos, alfatiglicerase tem sido 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<sup>1</sup>

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

#### Referências:

1. Taliglucerase alfa powder for solution for infusion. 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies; Clinical Study Report (CSR) P-01-2005, MBR06-102 Report for CSR P-01-2005, and CSR PB-06- 001. Pfizer Inc. April 2012.
2. Clinical Overview, Taliglucerase Alfa CDS updates, for Initial NDS, April 2013.
3. PB-06-002-Data Listing 03 Demographics, TABLE 2.3.1 - HEMOGLOBIN (g/dL) (All Adults) and TABLE 2.4.1 - PLATELET COUNTS (/mm<sup>3</sup>) (All Adults).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

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

A doença de Gaucher é causada por mutações pontuais no gene da glucocerebrosidase humana (hGCD), as quais resultam em uma enzima endógena menos ativa resultando no acúmulo de glucosilceramida nos lisossomos dos macrófagos.

A doença de Gaucher apresenta sintomas sistêmicos (viscerais e hematológicos) e neuronopáticos. A doença é, portanto, classificada em doença de Gaucher não-neuronopática e neuronopática (NNGD e NGD, respectivamente), de acordo com a ausência (NNGD) ou presença (NGD) de sintomas neurológicos complexos. O último grupo é também subdividido em doença neuronopática “aguda” ou “crônica”.



Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos  
**Bio-Manguinhos**

A NGD aguda inclui pacientes com início precoce (com menos de 1 ano de idade) com sintomas neurológicos progressivos graves e complexos que levam ao óbito precoce. Todos os pacientes que apresentam doença neuronopática, mas que não são classificados com “NGD aguda” são classificados como pacientes com “NGD crônica”.

As células de armazenamento características, chamadas de células Gaucher, são encontradas no fígado, no baço e na medula óssea. Os sintomas clínicos sistêmicos associados incluem hepatoesplenomegalia grave, assim como anemia, trombocitopenia e deterioração esquelética na forma de osteonecrose, fraturas patológicas associadas com osteopenia, falha no remodelamento e crises ósseas. A alfatiglicerase é uma proteína glicosilada com cadeias de oligossacarídeos nos locais de glicosilação apresentando açúcar manose terminal que são necessários para a interação altamente específica com o receptor Man/GlcNAc presentes nos macrófagos especializados chamados de célula de Gaucher. A captura da alfatiglicerase por suas células alvo (macrófagos) foi demonstrada como sendo especificamente mediada por receptores de manose in vitro em estudos não clínicos, tanto em células de camundongos quanto em células humanas. Uma vez dentro do macrófago, a enzima demonstrou ser ativa e hidrolisou seu substrato natural.

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

Em indivíduos saudáveis, após uma dose única por infusão intravenosa durante 90 minutos, a alfatiglicerase é rapidamente eliminada com uma média de meia-vida de eliminação de 8 e 17 min. para a dose de 30 e 60 unidades/kg, respectivamente. A AUCt média é de 3.608 ng.h/mL para 30 unidades/kg e 13.47 ng.h/mL para 60 unidades/kg, e o aumento na AUCt 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 68-71 mL/kg. Nenhuma diferença entre pacientes de ambos os sexos foi observada na exposição.<sup>7</sup>

Além disso, em pacientes com doença de Gaucher, a alfatiglicerase é rapidamente eliminada. Após uma dose única por infusão intravenosa durante 1-2 h a uma dose de 30 e 60 unidades/kg, a meia-vida de eliminação média é de aproximadamente 25 min.. Dados da dose única indicam que a exposição é subsequentemente mais baixa em pacientes 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 AUCt média (exposição) é de 2.654 ng.h/mL e 7.665 ng.h/mL, respectivamente, seguindo doses de 30 e 60 U/kg na semana 38, e parece sugerir um aumento mais do que proporcional da dose na AUCt. Não há diferença de gênero na exposição. Após a dose única e em estado de equilíbrio a depuração média é de cerca de 30 L/h para a dose de 30 unidades/kg e 20 L/h à dose de 60 unidades/kg. O volume médio de distribuição durante a fase de eliminação ( $V_z$ ) varia de cerca de 11,7 - 17,5 L.

#### **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 alfatiglicerase.

#### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

**Alfatiglicerase** é contraindicado à pacientes com hipersensibilidade conhecida a alfatiglicerase 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 IgG para alfatiglicerase. A relevância dos anticorpos antialfatiglicerase a eventos adversos não é clara atualmente, dado ao pequeno número de pacientes, até agora, avaliado no programa clínico. Entretanto, uma comparação da presença de anticorpos antialfatiglicerase com os eventos adversos que poderiam estar relacionados à hipersensibilidade (definido de forma ampla usando uma ampla de faixa de termos em Consultas MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) padronizadas e Termos Preferidos; ver item 5 - Advertências e Precauções: reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade) demonstrou que a maioria dos eventos que poderiam ser considerados como hipersensibilidade foram observados em pacientes positivos para anticorpos anti-alfatiglicerase do que naqueles pacientes que eram negativos. Dois pacientes sem tratamento prévio e um paciente que havia utilizado a imiglicerase foram determinados como positivos para atividade neutralizante em um ensaio *in vitro* e negativos em um ensaio baseado em células.

### Reações relacionadas a infusão e hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade são possíveis, portanto suporte médico adequado deve estar prontamente disponível quando alfatiglicerase for administrado. Alfatiglicerase pode causar reações relacionadas à infusão (ou seja, ocorrendo durante ou logo após a infusão) e reações de hipersensibilidade. Se uma reação alérgica grave ocorrer, a descontinuação imediata da infusão de alfatiglicerase é recomendada. Pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade ou relacionadas à infusão podem, em geral, ser controlados com êxito. O tratamento pode ser continuado por meio de diminuição da taxa 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 para alfatiglicerase em pacientes com conhecida alergia a cenouras é atualmente desconhecida e não foi estudada 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.

### Excipientes

Este medicamento contém sódio e é administrado em solução para injeção de cloreto de sódio 9 mg/ mL (0,9%) (vide item 8 – Posologia e Modo de Usar). Isto deve ser levado em consideração quando o medicamento for administrado em pacientes com controle de sódio na dieta.

## Gravidez e lactação

### Gravidez

Estudos de reprodução de alfatiglicerase foram realizados em ratos e coelhos com doses de até 5 vezes a dose máxima humana em mg/m<sup>2</sup> e não revelaram evidências de diminuição da fertilidade ou dano ao feto, devido à administração da alfatiglicerase (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.

**Categoria de risco na gravidez: B Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### Lactação

Não se sabe se alfatiglicerase é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, precauções devem ser exercidas quando alfatiglicerase 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

Alfatiglicerase não afetou a fertilidade ou 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 alfatiglicerase, os pacientes devem estar cientes de como eles reagirão ao alfatiglicerase 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, alfatiglicerase deve ser diluído e usado imediatamente. A solução diluída em infusão salina é estável por até 24 horas entre 2°C a 8°C, protegida da luz.

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.**

Características físicas e organolépticas: pó liofilizado branco a quase branco que pode formar uma massa. Misture os frascos-ampolas suavemente. Não agite. Após a reconstituição, a solução é transparente, incolor e livre de material estranho. A solução reconstituída deve ser diluída. Antes da diluição, cada frasco da solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à descoloração e presença de material estranho particulado. Não utilizar os frascos que exibam material particulado ou descoloração.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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

A administração em *home care*, sob supervisão de um profissional da saúde, pode ser considerada a critério médico para aqueles pacientes que apresentaram uma boa tolerância às infusões. (vide item 9 – Reações Adversas).



Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos  
**Bio-Manguinhos**

### **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 alfatiglicerase 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 alfatiglicerase. Recomenda-se que pacientes em tratamento prévio com uma dose estável de imiglucerase iniciem o tratamento com alfatiglicerase na mesma dose de quando trocaram de imiglucerase para alfatiglicerase.

Ajustes de dose podem ser feitos baseados na obtenção e manutenção dos objetivos terapêuticos de cada paciente.

Estudos clínicos com alfatiglicerase avaliaram faixas de doses entre 11 unidades/kg – 73 unidades/kg a cada duas semanas (vide item 10 – Superdosagem).

### **População pediátrica**

A segurança e eficácia de alfatiglicerase ainda não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. A alfatiglicerase 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 frequências das reações adversas em pacientes adultos.

### **Disfunção Renal e Hepática**

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

### **Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade)**

Oito (8) pacientes que receberam alfatiglicerase 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 2 horas até no mínimo 1 hora (vide item 5 – Advertências e Precauções). A duração da infusão deve ser ajustada conforme a tolerância do paciente.

O número de frascos de alfatiglicerase 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%). A solução diluída deve ser filtrada através de um filtro em linha de baixa ligação proteica de 0,2 µm, durante a administração.

Cada frasco de alfatiglicerase é para uso único. 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 e os frascos removidos da geladeira. A dosagem pode ser arredondada para o número inteiro de frascos mais próximo.

Utilizar técnica asséptica.





Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos  
**Bio-Manguinhos**

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

#### Reconstituição

Reconstituir cada frasco para injeção com 5,1 mL de água para injeção. 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 (equivalente a 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. A solução diluída pode ser armazenada por até 24 horas em temperatura entre 2°C a 8°C, protegido da luz.

Qualquer produto remanescente deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

#### **Dose Omitida:**

Como alfataliglicerase é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, 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 alfataliglicerase foi avaliada em mais de 120 pacientes com doença de Gaucher.

Alfataliglicerase foi administrado em doses de 11-73 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 alfataliglicerase e incluem 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 no mesmo dia da infusão. Os sintomas mais comumente observados das reações relacionadas à infusão foram: dor de cabeça, prurido, hipersensibilidade, náusea, edema periférico, irritação da garganta, eritema e rubor.

As reações adversas reportadas em pacientes com doença de Gaucher estão listadas na Tabela 1. 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:



Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos  
**Bio-Manguinhos**

Muito comuns:  $\geq 1/10$

Comuns:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

**Tabela 1: Reações Adversas Relatadas em pacientes nos Estudos Clínicos Fase 3**

Sistema de classe de órgãos	Frequência	Reação Adversa
Transtornos do sistema imune	Comum	Hipersensibilidade
Transtornos do sistema nervoso	Muito Comum	Dor de cabeça
Comum	Tontura	
Transtornos vasculares	Comum	Rubor
Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino	Comum	Irritação na garganta
Transtornos gastrintestinais	Comum	Nausea
Transtornos da pele e tecido subcutâneo	Comum	Prurido, Eritema, Erupção cutânea
Transtornos musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Comum	Dor óssea, Dor Lombar, Artralgia
Transtornos gerais e condições do local da administração	Comum	Reação relacionada à infusão, Dor no local da infusão, Fadiga, Edema periférico
Investigações	Comum	Ganho de peso

a Reações adversas com uma frequência de  $> 2\%$  estão incluídas na tabela.

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

**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 73 unidades/kg de peso corporal.

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

#### III) DIZERES LEGAIS

Registro MS Nº 1.1063.0137.001-0  
Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal –  
CRF/RJ Nº 3726



Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos  
**Bio-Manguinhos**

**Registrado e Importado por:**

Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - Brasil

Cep: 21045-900  
Indústria Brasileira  
CNPJ: 33.781.055/0001-35  
SAC.: 08000210310

**Fabricado por:**

Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH  
Wasserburg – Alemanha

**Embalado por: (embalagem secundária)**

Pharmacia & Upjohn Co.  
Kalamazoo, Michigan – EUA

OU

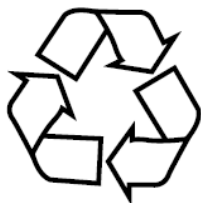
**Registrado e Importado por:**

Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos  
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - Brasil  
Cep: 21045-900  
Indústria Brasileira  
CNPJ: 33.781.055/0001-35  
SAC.: 08000210310

**Fabricado e embalado por:**

Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH  
Wasserburg – Alemanha

**USO RESTRITO A HOSPITAIS - USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA –  
VENDA PROIBIDA AO COMERCIO**



<b>ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:</b>	<b>25/08/2014</b>
---	-------------------



Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos  
**Bio-Manguinhos**

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		1070868/13-5	PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)	25/08/2014	VERSÃO INICIAL	VP e VPS	- 200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC