

Documento 16

Bula e textos das embalagens primária e secundária

TEXTO DA BULA

Shire Human Genetic Therapies

REPLAGAL™
alfagalsidase

Concentrado para solução para infusão
Infusão intravenosa

APRESENTAÇÃO

Frasco contendo 3,5 mg/3,5 mL de alfagalsidase.

USO PEDIÁTRICO E ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 1,0 mg de alfagalsidase.

Excipientes: fosfato de sódio monobásico monohidratado, polissorbato 20, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

A doença de Fabry é um distúrbio hereditário causado pela atividade deficiente da enzima α -galactosidase A. Esta deficiência compromete a degradação normal dos glicoesfingolípídeos de membrana, causando acúmulo de glicoesfingolípídeos neutros, incluindo ceramida trihexosídeo (CTH) ou globotriaosilceramida (Gb₃). Assim, há um depósito gradual e progressivo de Gb₃ nos vasos sanguíneos, rins, coração e sistema nervoso, associado à insuficiência renal, hipertrofia cardíaca e dor neuropática debilitante.

REPLAGAL é utilizado para tratamento da doença de Fabry, sendo utilizado como terapia de reposição enzimática.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

REPLAGAL é indicado para a terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

O uso de REPLAGAL não é recomendado caso você seja alérgico (hipersensível) à alfagalsidase ou a qualquer dos demais princípios da fórmula.

Precauções e Advertências

ATENÇÃO

É necessária cautela durante a terapia com REPLAGAL. Nos estudos clínicos, 13,7% dos pacientes tratados com REPLAGAL apresentaram reações durante ou após uma infusão de REPLAGAL. A maior parte das reações foi leve. Os sintomas mais comuns foram calafrios, dor de cabeça, náusea, febre, rubor facial (vermelhidão) e cansaço. Estas reações ocorreram geralmente pela primeira vez 2 – 4 meses após o início do tratamento, sendo reduzidas com o passar do tempo. Entretanto, também foram relatadas reações tardias (após 1 ano).

Reações mais sérias com febre, calafrios, frequência cardíaca aumentada, urticária, vômito, edema de glote e língua causando dificuldade para deglutir e respirar foram incomumente relatadas.

Na maior parte das vezes, mesmo ocorrendo esses sintomas, você ainda pode receber terapia com REPLAGAL.

Caso apresente reação após a administração de REPLAGAL, você deverá contatar seu médico imediatamente.

Caso você apresente esses sintomas durante sua infusão, seu médico poderá:

- interromper a infusão temporariamente (5–10 minutos) até o desaparecimento dos sintomas e iniciar a infusão novamente.
- tratar os sintomas com outros medicamentos (anti-histamínicos ou corticosteróides).

É possível que o tratamento com REPLAGAL cause a produção de anticorpos por seu organismo. Isto não impedirá a ação de REPLAGAL e os anticorpos poderão desaparecer com o tempo.

Em caso de reações alérgicas graves (do tipo anafilático), a administração de REPLAGAL deve ser descontinuada imediatamente, e um tratamento adequado terá que ser iniciado por seu médico.

Interações medicamentosas

Não há dados até o momento relacionados à interação de REPLAGAL com outros medicamentos, portanto a administração concomitante com determinados medicamentos deverá ser evitada, uma vez que poderão interferir no mecanismo de ação de REPLAGAL.

Informe seu médico caso esteja ou tenha recentemente utilizado outros medicamentos, incluindo medicamentos sem prescrição médica.

Interações com alimentos ou bebidas são improváveis.

Uso pediátrico

A experiência em crianças é limitada. Não foram realizados estudos em crianças (0-6 anos) e nenhum regime de administração pode ser recomendado atualmente a esta população de pacientes, uma vez que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas ainda. Os dados clínicos em crianças (7-18 anos) são limitados e atualmente não permitem a recomendação de um regime de dose ideal. Uma vez que não foram observados achados inesperados de segurança no estudo de 6 meses de duração com REPLAGAL administrado na dose de 0,2 mg/kg nesta população, este regime de dose é sugerido para crianças entre 7-18 anos de idade.

Dirigir e operar máquinas

REPLAGAL possui pouca ou nenhuma influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez (Categoria B) e amamentação

Dados clínicos muito limitados sobre gestações expostas ao REPLAGAL (n=4) não demonstraram efeitos adversos na mãe e/ou no neonato. Estudos em animais não indicam efeitos deletérios diretos ou indiretos na organogênese durante a gravidez ou ao desenvolvimento embrionário, associado à exposição à medicação.

Não se sabe se REPLAGAL é excretado no leite materno. Não utilizar REPLAGAL durante a amamentação sem orientação médica. Informe seu médico se estiver amamentando ou se amamentará durante o uso deste medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO

1. Calcular a dose e o número de frascos de REPLAGAL necessários.

2. Diluir o volume total de REPLAGAL concentrado necessário em 100 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/ mL (0,9%) para infusão. Tenha cautela para garantir a esterilidade das soluções preparadas, uma vez que REPLAGAL não contém nenhum conservante ou agente bacteriostático, a técnica asséptica deverá ser observada. Após a diluição, a solução deverá ser misturada cuidadosamente, sem agitar.
3. A solução deverá ser inspecionada visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração.
4. Administrar a solução para infusão durante 40 minutos, utilizando acesso intravenoso e filtro integrado. Uma vez que não há conservantes, recomenda-se que a administração seja iniciada o quanto antes e no período de 3 horas da diluição. Entretanto, a estabilidade físico-química da solução diluída em temperatura de 25°C é de 24 h.
5. Não infundir REPLAGAL concomitantemente com outros medicamentos no mesmo acesso intravenoso.

Apenas para uso único. Qualquer produto não utilizado ou resíduo deverá ser descartado em conformidade com as exigências locais.

Posologia

REPLAGAL deverá ser diluído em solução de cloreto de sódio 9 mg/ mL (0,9%) antes do uso. Após a diluição, REPLAGAL é administrado na veia, geralmente de seu braço.

A dose comum é uma infusão de 0,2 mg por quilo de peso, resultando em aproximadamente 14 mg ou 4 frascos (frascos de vidro) de REPLAGAL para um indivíduo médio (70 kg). A infusão será administrada a cada duas semanas.

A administração de REPLAGAL na veia durará 40 minutos a cada tratamento. Seu tratamento será supervisionado por um médico especializado no tratamento da doença de Fabry.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

O prazo de validade deste medicamento é 24 meses após a data de fabricação.

REAÇÕES ADVERSAS

Como todos os medicamentos, REPLAGAL poderá causar efeitos colaterais, embora nem todos os pacientes os apresentem.

A maior parte dos efeitos colaterais é leve a moderada. Aproximadamente 1 de 7 pacientes poderá apresentar reação durante ou após uma infusão de REPLAGAL. Estes efeitos incluem calafrios, dor de cabeça, náusea, febre, rubor facial (vermelhidão) e cansaço. Alguns efeitos poderão ser sérios e necessitar de tratamento.

Informe imediatamente seu médico se perceber qualquer destes efeitos que podem ser sérios:

- Inchaço nas mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, podendo causar dificuldade para deglutir ou respirar
- Febre alta
- Urticária

Informe seu médico o quanto antes se perceber qualquer dos seguintes sintomas:

- Sinais de infecção
- Falta de fôlego

- Alterações nos seus batimento cardíacos (por exemplo, caso batam mais rápido)
- Dor ou sensibilidade no peito, músculo ou articulações
- Tontura
- Prurido ou erupção cutânea

Outros efeitos colaterais comuns (ocorrendo em menos de 1 em 10 pacientes tratados) incluem:

- formigamento, dormência ou dor nos dedos das mãos ou dos pés, alteração no sabor dos alimentos, lacrimejamento, ruídos nos ouvidos, tremores, sono prolongado
- palpitações, aumento da pressão arterial
- tosse, aperto no peito, rouquidão, dor ou aperto na garganta, secreções espessas na garganta, coriza
- vômito, dor/desconforto abdominal, diarreia
- acne, pele vermelha, com prurido ou manchas, erupção cutânea no local de infusão
- dor nas costas ou nos membros, inchaço das extremidades ou articulações
- sensação de frio ou calor, dor/desconforto geral, sintomas gripais, mal-estar

Informe seu médico caso qualquer dos efeitos adversos se torne sério ou se você perceber quaisquer efeitos colaterais não listados nesta bula.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não há experiência de superdose com REPLAGAL.

Contate seu médico caso tenha perdido uma infusão de REPLAGAL.

Pergunte ao seu médico caso tenha quaisquer outras dúvidas sobre o uso deste medicamento.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Não utilizar REPLAGAL após o vencimento do medicamento.

Armazenar em refrigerador (2°C – 8°C). Proteger da luz. Mantenha o produto em sua embalagem secundária até o momento da utilização.

Não utilizar REPLAGAL caso perceba descoloração ou outras partículas estranhas presentes.

Os medicamentos não deverão ser descartados na rede de esgoto ou lixo doméstico. Pergunte ao seu médico como descartar medicamentos não mais necessários. Estas medidas auxiliarão a proteger o ambiente.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato gastrointestinal e metabolismo - Enzimas.

Código ATC: A16AB03 alfavalsidase.

A doença de Fabry é um distúrbio de armazenamento de glicosíngolípídeos causado por atividade deficiente da enzima lisossômica α -galactosidase A, resultando em acúmulo de globotriaosilceramida (também denominada Gb₃ ou CTH), o substrato glicosíngolípídeo para esta enzima. A alfavalsidase catalisa a hidrólise de Gb₃, clivando um resíduo galactose terminal da molécula. O tratamento com a enzima demonstrou reduzir o acúmulo de Gb₃ em muitos tipos de células, incluindo células endoteliais e parenquimatosas. A alfavalsidase foi produzida em linhagem celular humana para

conferir um perfil de glicosilação humana que possa influenciar a captação pelos receptores de manose-6-fosfato na superfície das células alvo.

A segurança e a eficácia de REPLAGAL foram avaliadas em dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo e estudos de extensão aberta, em um total de quarenta pacientes com diagnóstico de doença de Fabry baseado em evidências clínicas e bioquímicas. Os pacientes foram tratados com a dose recomendada de 0,2 mg/kg de REPLAGAL. Vinte e cinco pacientes concluíram o primeiro estudo e foram admitidos no estudo de extensão. Após 6 meses de terapia, houve redução significativa da dor nos pacientes tratados com REPLAGAL, em comparação ao placebo ($p=0,021$), conforme medida pelo Inventário Breve de Dor (uma escala validada de medição da dor). Esta redução foi associada a uma redução significativa do uso de medicação para dor neuropática crônica e número de dias sob tratamento com medicação analgésica. Em estudos subsequentes, em pacientes pediátricos do sexo masculino, foi observada uma redução na dor após 9 e 12 meses de terapia com REPLAGAL, em comparação ao valor basal pré-tratamento.

Conforme medida por instrumentos validados nos estudos clínicos, 12 a 18 meses de tratamento com REPLAGAL resultaram em melhora da qualidade de vida (QoL), conforme medida por instrumentos validados.

Após 6 meses de terapia, REPLAGAL estabilizou a função renal, em comparação a uma redução nos pacientes tratados com placebo. Amostras de biópsia renal revelaram aumento significativo na fração de glomérulos normais e redução significativa na fração de glomérulos com alargamento mesangial nos pacientes tratados com REPLAGAL, em contraste aos pacientes tratados com placebo. Após 12 a 18 meses de terapia de manutenção, REPLAGAL melhorou a função renal, conforme medida pela taxa de filtração glomerular de inulina, em $8,7 \pm 3,7$ mL/min ($p=0,030$). A terapia mais crônica (48-54 meses) resultou em estabilização da TFG (Taxa de filtração glomerular) em pacientes do sexo masculino que apresentavam TFG basal normal (≥ 90 mL/min/1,73 m²) e com disfunção renal leve a moderada (TFG de 60 a < 90 mL/min/1,73 m²), bem como no retardo da taxa de redução da função renal e progressão para doença renal em estágio terminal em pacientes do sexo masculino com doença de Fabry com disfunção renal mais grave (TFG de 30 a < 60 mL/min/1,73 m²).

Em pacientes pediátricos do sexo masculino com doença de Fabry, a hiperfiltração pode ser a manifestação mais precoce de envolvimento renal pela doença. A redução em suas TFGs hipernormais foi observada no período de 6 meses do início da terapia com REPLAGAL.

Em um segundo estudo, quinze pacientes com hipertrofia ventricular esquerda concluíram um estudo de 6 meses controlado por placebo e foram admitidos a um estudo de extensão. O tratamento com REPLAGAL resultou em redução de 11,5 g da massa ventricular esquerda, conforme medida por ressonância magnética (RM) no estudo controlado, enquanto os pacientes tratados com placebo apresentaram aumento de 21,8 g na massa ventricular esquerda. Além disso, no primeiro estudo envolvendo 25 pacientes, REPLAGAL causou redução significativa na massa cardíaca após 12 a 18 meses de terapia de manutenção ($p<0,001$). REPLAGAL também foi associado à melhora da contratilidade miocárdica, redução na duração média do intervalo QRS e redução concomitante na espessura septal à ecocardiografia. Dois pacientes com bloqueio de feixe de ramo direito nos estudos realizados apresentaram reversão ao normal após a terapia com REPLAGAL. Estudos abertos subsequentes demonstraram redução significativa na massa ventricular esquerda à ecocardiografia em pacientes de ambos os sexos com doença de Fabry, durante 24 a 36 meses de tratamento com REPLAGAL, com avaliação basal antes do início da terapia. As reduções na massa ventricular esquerda observadas por ecocardiografia em pacientes de ambos os sexos com doença de Fabry durante 24 a 36 meses de tratamento com REPLAGAL foram associadas à melhora significativa dos sintomas, conforme medição utilizando a New York Heart Association (NYHA) e Canadian Cardiac Society (CCS) em pacientes com doença de Fabry com insuficiência cardíaca grave ou sintomas basais de angina.

Em comparação ao placebo, o tratamento com REPLAGAL também reduziu o acúmulo de Gb₃. Após os primeiros 6 meses de terapia foram observadas reduções médias de aproximadamente 20 - 50 % no plasma, sedimento urinário e amostras de biópsia hepática, renal e cardíaca. Após 12 a 18 meses de tratamento, foi observada uma redução de 50 - 80% no plasma e sedimento urinário. Os efeitos metabólicos também foram associados ao ganho de peso clinicamente significativo, aumento da

sudorese e da energia. Compatível com os efeitos clínicos de REPLAGAL, o tratamento com a enzima reduziu o acúmulo de Gb₃ em muitos tipos celulares, incluindo células glomerulares renais e células epiteliais tubulares, células endoteliais capilares renais (as células endoteliais capilares cardíacas e dérmicas não foram avaliadas) e miócitos cardíacos. Em pacientes pediátricos do sexo masculino com doença de Fabry, houve redução dos níveis plasmáticos de Gb₃ de 40-50% após 6 meses de terapia com REPLAGAL, e esta redução persistiu após um total de 12 meses de tratamento.

Os anticorpos contra alfafalsidase não demonstraram associação a quaisquer efeitos clinicamente significativos sobre a segurança (por exemplo, reações à infusão) ou eficácia.

A infusão domiciliar de REPLAGAL poderá ser considerada para pacientes que toleram bem suas infusões.

Propriedades farmacocinéticas

Doses únicas variando de 0,007 - 0,2 mg de enzima por quilo de peso corporal foram administradas a pacientes adultos do sexo masculino na forma de infusões intravenosas de 20 - 40 minutos, enquanto pacientes do sexo feminino receberam 0,2 mg de enzima por quilo de peso corporal como infusões de 40 minutos de duração. As propriedades farmacocinéticas foram essencialmente não afetadas pela dose da enzima. Após uma dose intravenosa única de 0,2 mg/kg, a alfafalsidase apresentou perfil bifásico de distribuição e de eliminação da circulação. Os parâmetros farmacocinéticos não foram significativamente diferentes entre pacientes dos sexos masculino e feminino. As meias-vidas de eliminação foram de 108 ± 17 minutos em homens, em comparação a 89 ± 28 minutos em mulheres, e o volume de distribuição foi de aproximadamente 17% do peso corporal em ambos os sexos. O clearance normalizado para o peso corporal foi de 2,66 e 2,10 mL/min/kg para homens e mulheres, respectivamente. Com base nas propriedades farmacocinéticas da alfafalsidase em homens e mulheres a distribuição tecidual aos principais tecidos e órgãos também deverá ser semelhante em pacientes dos sexos masculino e feminino.

Em crianças (7-18 anos), REPLAGAL administrado na dose de 0,2 mg/kg foi eliminado mais rapidamente da circulação que em adultos. O clearance médio de REPLAGAL em crianças (7-11 anos), adolescentes (12-18 anos) e adultos foi de 4,2 mL/min/kg, 3,1 mL/min/kg e 2,3 mL/min/kg, respectivamente. Os dados farmacodinâmicos sugerem que na dose de 0,2 mg/kg de REPLAGAL, as reduções nos níveis plasmáticos de Gb₃ são mais ou menos comparáveis entre adolescentes e crianças menores (vide Propriedades farmacodinâmicas).

Após 6 meses de tratamento com REPLAGAL, 12 de 28 pacientes do sexo masculino apresentaram alteração da farmacocinética, incluindo aumento aparente do clearance. Estas alterações foram associadas ao desenvolvimento de baixos títulos de anticorpos contra alfafalsidase, porém sem efeitos clinicamente significativos sobre a segurança ou eficácia observados nos pacientes estudados.

Com base na análise das biópsias hepática pré e pós-dose em homens que apresentavam doença de Fabry, a meia-vida tecidual foi estimada como superior a 24 horas e a captação hepática da enzima foi estimada como sendo de 10% da dose administrada.

A alfafalsidase é uma proteína e, portanto: 1) não deverá se ligar a proteínas, 2) a degradação metabólica deverá seguir as vias das demais proteínas, isto é, hidrólise peptídica, 3) provavelmente não será uma candidata a interações medicamentosas.

A eliminação renal da alfafalsidase é considerada uma via menor de eliminação, uma vez que os parâmetros farmacocinéticos não são alterados pelo comprometimento da função renal. Uma vez que o metabolismo deverá ocorrer por hidrólise peptídica, o comprometimento da função hepática não deverá afetar a farmacocinética de alfafalsidase de modo clinicamente significativo.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam risco especial a humanos, com base em estudos de toxicidade de dose repetida. Não se espera potencial genotóxico e carcinogênico. Estudos de toxicidade

reprodutora em ratas e coelhas não demonstraram efeito sobre a gestação ou no feto em desenvolvimento. Não foram realizados estudos sobre o parto ou desenvolvimento peri/pós-natal. Não se sabe se REPLAGAL atravessa a placenta.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vide Propriedades Farmacodinâmicas.

INDICAÇÕES

REPLAGAL é indicado para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes, podendo acarretar em risco à vida por reação anafilática.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

- Calcular a dose e o número de frascos necessários de REPLAGAL.
- Diluir o volume total de REPLAGAL concentrado necessário em 100 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para infusão. Tenha cautela para garantir a esterilidade das soluções preparadas, uma vez que REPLAGAL não contém nenhum conservante ou agente bacteriostático, a técnica asséptica deverá ser observada. Após a diluição, a solução deverá ser misturada cuidadosamente, sem ser agitada.
- A solução deverá ser inspecionada visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração.
- Administrar a solução para infusão durante 40 minutos, utilizando acesso intravenoso e filtro integrado. Uma vez que não há conservantes, recomenda-se que a administração seja iniciada o quanto antes e concluída no período de 3 horas da diluição.
- Não infundir REPLAGAL concomitantemente com outros medicamentos no mesmo acesso intravenoso.
- Apenas para uso único. Qualquer produto não utilizado ou resíduo deverá ser descartado em conformidade com as exigências locais.

POSOLOGIA

O tratamento com REPLAGAL deverá ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de pacientes com doença de Fabry ou outras doenças metabólicas hereditárias.

REPLAGAL é administrado na dose de 0,2 mg/kg de peso corporal em semanas alternadas, por infusão intravenosa durante 40 minutos. Para instruções de preparação e administração, ver “Modo de Usar e Cuidados de Conservação depois de Aberto”.

ADVERTÊNCIAS

Reações idiossincrásicas relacionadas à infusão

Em estudos clínicos, 13,7% dos pacientes tratados com REPLAGAL apresentaram reações idiossincrásicas relacionadas à infusão. De modo geral, a porcentagem de reações relacionadas à infusão foi significativamente menor nas mulheres em comparação aos homens. Os sintomas mais comuns foram tremores, cefaléia, náusea, pirexia, calor e fadiga. Reações sérias à infusão foram relatadas incomumente, os sintomas relatados incluem pirexia, tremores, taquicardia, urticária, náusea/vômito, edema angioneurótico, estridor laríngeo e edema de língua. O início de reações relacionadas à infusão geralmente ocorreu nos primeiros 2-4 meses após o início do tratamento com REPLAGAL, embora reações tardias (após 1 ano) também tenham sido relatadas. Estes efeitos foram reduzidos com o tempo. Em caso de ocorrência de reações leves ou moderadas à infusão, a assistência médica deverá ser buscada imediatamente e as ações adequadas deverão ser instituídas. A infusão poderá ser temporariamente interrompida (5 a 10 minutos) até que os sintomas cessem e a infusão possa ser posteriormente reiniciada. Efeitos leves e temporários podem não necessitar de tratamento médico ou descontinuação da infusão. Além disso, o pré-tratamento oral ou intravenoso com anti-histamínicos e/ou corticosteróides, de 1 a 24 horas antes da infusão, poderá prevenir reações subsequentes nos casos em que o tratamento sintomático for necessário.

Reações alérgicas do tipo hipersensibilidade

Assim como qualquer produto protéico intravenoso, são possíveis reações alérgicas do tipo hipersensibilidade. Em caso de reações alérgicas graves ou anafiláticas, a administração de REPLAGAL deverá ser descontinuada imediatamente e o tratamento adequado deverá ser iniciado. Os padrões médicos atuais para tratamento emergencial deverão ser observados.

Anticorpos IgG contra a proteína

Assim como todos os produtos farmacêuticos protéicos, os pacientes poderão desenvolver anticorpos IgG contra a proteína. Foi observada resposta de baixo título de anticorpos IgG em aproximadamente 24% dos pacientes do sexo masculino tratados com REPLAGAL. Com base em dados limitados, esta porcentagem foi menor (7%) na população pediátrica do sexo masculino. Estes anticorpos IgG se desenvolveram aproximadamente após 3-12 meses de tratamento. Após 12 a 54 meses de terapia, 17% dos pacientes tratados com REPLAGAL ainda eram positivos para anticorpos, enquanto 7% apresentaram evidências de desenvolvimento de tolerância imunológica, com base no desaparecimento dos anticorpos IgG com o tempo. Os demais 76% permaneceram negativos para anticorpos em todos os momentos. Não foram detectados anticorpos IgE em nenhum paciente tratado com REPLAGAL.

Pacientes com comprometimento renal

A presença de lesão renal extensa poderá limitar a resposta renal à terapia de reposição enzimática, possivelmente devido às alterações patológicas irreversíveis de base. Nestes casos, a perda da função renal permanece na faixa esperada da progressão natural da doença.

Gravidez (Categoria B) e Lactação

Dados clínicos muito limitados sobre gestações expostas a REPLAGAL (n=4) não revelaram efeitos adversos na mãe e/ou neonato. Estudos em animais não indicam efeitos deletérios diretos ou indiretos em relação à gestação ou desenvolvimento embriofetal, quando expostas durante a organogênese (ver: Dados de Segurança Pré-clínica).

Não se sabe se REPLAGAL é excretado no leite humano. Recomenda-se cautela ao prescrever a gestantes ou lactantes.

Não utilizar REPLAGAL durante a lactação sem orientação médica. Informe seu médico caso esteja ou estará amamentando durante o uso desta medicação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

REPLAGAL possui pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes geriátricos

Estudos em pacientes com mais de 65 anos não foram realizados e nenhum regime de dose pode atualmente ser recomendado nestes pacientes, uma vez que a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas.

Pacientes pediátricos

A experiência em crianças é limitada. Estudos em crianças (0-6 anos) não foram realizados e nenhum regime de dose pode atualmente ser recomendado nesta população de pacientes, uma vez que a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas. Dados clínicos limitados em crianças (7-18 anos) não permitem a recomendação de um regime ideal de dose atualmente (ver: Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). Uma vez que não foram encontradas questões inesperadas de segurança no estudo de 6 meses de duração com REPLAGAL administrado na dose de 0,2 mg/kg nesta população, este regime de dose é sugerido para crianças de 7– 18 anos de idade.

Pacientes com comprometimento hepático

Não foram realizados estudos em pacientes com comprometimento hepático.

Pacientes com comprometimento renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal.

A presença de lesão renal extensa (TFG <60mL/min) poderá limitar a resposta renal à terapia de reposição enzimática. Há dados limitados disponíveis em pacientes sob diálise ou após transplante renal, e nenhum ajuste de dose é recomendado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

REPLAGAL não deverá ser administrado concomitantemente com cloroquina, amiodarona, benoquin ou gentamicina, uma vez que estas substâncias apresentam potencial de inibição da atividade intracelular de α -galactosidase.

Uma vez que a α -galactosidase A é uma enzima, seria um candidato improvável para interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450. Em estudos clínicos, medicamentos para a dor neuropática (como carbamazepina, fenitoína e gabapentina) foram administrados concomitantemente à maior parte dos pacientes, sem qualquer evidência de interação.

Incompatibilidades

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

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os eventos adversos mais comumente relatados foram reações associadas à infusão, ocorrendo em 13,7% dos pacientes tratados com REPLAGAL em estudos clínicos. A maior parte dos efeitos indesejáveis foi de gravidade leve a moderada. A **Tabela 1** lista as reações adversas ao medicamento relatadas para os 153 pacientes tratados com REPLAGAL em estudos clínicos, incluindo 21 pacientes com histórico de doença renal em estágio terminal e 17 pacientes do sexo feminino. As informações são apresentadas por classe de sistemas e órgãos e frequência (muito comuns >1/10, comuns >1/100, <1/10, incomuns >1/1000, <1/100). Em cada grupo de frequência, os efeitos colaterais são apresentados em ordem decrescente de seriedade. A ocorrência de um evento em um único paciente é definida como incomum, visto o número de pacientes tratados. Um único paciente pode ter sido afetado por várias reações adversas ao medicamento.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Comuns: edema periférico

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: cefaléia

Comuns: tontura, disgeusia (alteração do paladar), dor neuropática, tremor, hipersônia, hipoestesia, parestesia

Incomuns: parosmia (alteração de olfato)

Distúrbios oculares

comuns: aumento do lacrimejamento

Distúrbios de ouvido e labirinto

comuns: zumbido, piora do zumbido

Distúrbios cardíacos

Comuns: taquicardia, palpitações

Distúrbios vasculares

Muito comuns: calor

Comuns: hipertensão

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Comuns: tosse, rouquidão, aperto na garganta, dispnéia, nasofaringite, faringite, aumento da secreção da garganta, rinorréia

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: náusea

Comuns: diarreia, vômito, dor/desconforto abdominal

Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo

Comuns: acne, eritema, prurido, erupção cutânea, livedo reticularis

Incomuns: edema angioneurótico, urticária

Distúrbios músculo-esqueléticos, de tecido conjuntivo e ósseos

Comuns: desconforto músculo-esquelético, mialgia, dor nas costas, dor no membro, edema periférico, artralgia, edema articular

Incomuns: sensação de peso

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Muito comuns: tremores, pirexia, dor e desconforto, fadiga

Comuns: piora da fadiga, sensação de calor, sensação de frio, astenia, dor torácica, aperto no peito, quadro gripal-like, erupção cutânea no local de injeção, mal-estar

Investigações

Comuns: redução do reflexo corneano

Incomuns: redução da saturação de oxigênio

Ver também "Advertências".

As reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes com histórico de doença renal em estágio terminal foram semelhantes às relatadas na população geral de pacientes.

As reações adversas ao medicamento relatadas na população pediátrica (crianças e adolescentes) foram, de modo geral, semelhantes às relatadas em adultos. Entretanto, houve reações relacionadas à infusão e exacerbação da dor de modo mais frequente. As mais frequentes foram reações leves relacionadas à infusão, incluindo principalmente tremores, pirexia, calores, cefaléia, náusea e dispnéia.

SUPERDOSE

Não houve casos de superdose relatados.

ARMAZENAGEM

Armazenar em refrigerador (2°C – 8°C). Proteger da luz. Mantenha o produto em sua embalagem secundária até o momento da utilização.

A estabilidade físico-química de uso à temperatura 25°C foi de 24 horas.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deverá ser utilizado imediatamente. Caso não utilizado imediatamente, os períodos de armazenamento durante o uso e condições antes do uso são responsabilidade do usuário, normalmente não devendo exceder 24 horas a 2 - 8°C, salvo se a diluição tiver sido realizada sob condições assépticas controladas e validadas.

Prazo de validade: 24 meses.

Registro MS - 1.6979.0002

Farmacêutico responsável: Raquel Maia Sanchez
CRF-SP 30.971

Fabricado por:
Shire Human Genetic Therapies Inc.
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
EUA

Preenchimento do frasco-ampola por:
Baxter Pharmaceutical Solutions LLC
927 South Curry Pike
Bloomington, IN 47402-3068
EUA

Embalado por: *Eminent Services Corporation* ou por: *Inpac AB*
7495 New Technology Way Aldermansgåtan 2
Frederick, Maryland 21703-9401 S-221 00 Lund
EUA Suécia

Vide cartucho para confirmar o local de embalagem.

Importado por:
Shire Human Genetic Therapies Farmaceutica Ltda.
Av. Juscelino Kubitscheck 1726 16 andar
São Paulo – SP – CEP 04543-000
CNPJ: 07.898.671/0001-60

Indústria Brasileira

SAC: 0800-773-8880

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

TEXTO DO RÓTULO (EMBALAGEM PRIMÁRIA)

(Logo da Shire)

REPLAGAL
alfagalsidase

1 mg/mL

Concentrado estéril para solução para infusão intravenosa

Proteger da luz

SAC: 0800-773-8880

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote:

Validade:

TEXTO DO CARTUCHO (EMBALAGEM SECUNDÁRIA)

(Logotipo da Shire)

**REPLAGAL
alfagalsidase**

1 mg/mL
Concentrado estéril para solução para infusão intravenosa
1 frasco contendo 3,5 mL

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

Composição: Cada mL contém 1,0 mg de alfagalsidase.
Expicientes: fosfato de sódio monobásico monoidratado, polissorbato 20, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água para injeção.

Informações ao paciente, indicações, contra-indicações, precauções e modo de preparar: vide bula.

Fabricado por:
Shire Human Genetic Therapies Inc.
Cambridge, MA - EUA

Preenchimento do frasco-ampola por:
Baxter Pharmaceutical Solutions LLC
Bloomington, IN - EUA

Embalado por:
Eminent Services Corporation
Frederick, Maryland - EUA

Importado por:
Shire Human Genetic Therapies Farmaceutica Ltda.
Av. Juscelino Kubitscheck 1726 – 16º andar
São Paulo – SP – CEP 04543-000
CNPJ: 07.898.671/0001-60

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

SAC: 0800-773-8880

Diluir antes do uso.
Armazenar em refrigerador (2°C – 8°C). Proteger da luz. Após a diluição, o medicamento deverá ser administrado imediatamente, no período de 3 horas.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Replagal (alfagalsidase)
Shire Human Genetic Therapies Farmaceutica Ltda.

Farmacêutico responsável: Raquel Maia Sanchez
CRF-SP:30.971

Reg. MS-1.6979.0002.001-2

Código de barras (GTIN)

Nº lote:

Fab.:

Val.

TEXTO DO CARTUCHO (EMBALAGEM SECUNDÁRIA)

(Logotipo da Shire)

**REPLAGAL
alfagalsidase**

1 mg/mL
Concentrado estéril para solução para infusão intravenosa
1 frasco contendo 3,5 mL

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

Composição: Cada mL contém 1,0 mg de alfagalsidase.
Expicientes: fosfato de sódio monobásico monoidratado, polissorbato 20, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água para injeção.

Informações ao paciente, indicações, contra-indicações, precauções e modo de preparar: vide bula.

Fabricado por:
Shire Human Genetic Therapies Inc.
Cambridge, MA - EUA

Preenchimento do frasco-ampola por:
Baxter Pharmaceutical Solutions LLC
Bloomington, IN - EUA

Embalado por:
Inpac AB
Lund - Suécia

Importado por:
Shire Human Genetic Therapies Farmaceutica Ltda.
Av. Juscelino Kubitscheck 1726 – 16º andar
São Paulo – SP – CEP 04543-000
CNPJ: 07.898.671/0001-60

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

SAC: 0800-773-8880

Diluir antes do uso.
Armazenar em refrigerador (2°C – 8°C). Proteger da luz. Após a diluição, o medicamento deverá ser administrado imediatamente, no período de 3 horas.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Replagal (alfagalsidase)
Shire Human Genetic Therapies Farmaceutica Ltda.

Farmacêutico responsável: Raquel Maia Sanchez
CRF-SP:30.971

Reg. MS-1.6979.0002.001-2

Código de barras (GTIN)

Nº lote:

Fab.:

Val.

RE_20091022_rotulagem.docD:\Documents and Settings\rsanchez\My Documents\PRODUTOS\REPLAGAL\Rotulagem\RE_20091022_rotulagem.doc