

**BIO-MANGUINHOS ALFATALIGLICERASE  
(alfataliglicerase)**

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

**PÓ LIOFILIZADO INJETÁVEL**

**200 UNIDADES**

## **BULA PARA O PACIENTE**

### **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

#### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INFUSÃO INTRAVENOSA**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém 200 unidades<sup>a</sup> de alfataliglicerase<sup>b</sup>.

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 AO PACIENTE**

##### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Alfataliglicerase é indicado para a terapia de reposição enzimática a longo prazo em pacientes adultos e pediátricos com idade acima de 4 anos com diagnóstico confirmado de doença de Gaucher Tipo I. As manifestações da doença de Gaucher podem incluir uma ou mais das seguintes: esplenomegalia (aumento do volume do baço), hepatomegalia (aumento do fígado), anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue), doença óssea.

##### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

Alfataliglicerase é uma forma recombinante (produzida com uma nova combinação genética) ativa da enzima lisossomal (do lisossomo, estrutura que está dentro das células) humana ( $\beta$ -glucocerebrosidase) que é produzida a partir de células da raiz da cenoura geneticamente modificadas. Esta substância atua como uma forma de reposição enzimática.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Leia também as questões 4 e 8

Bio-Manguinhos Alfataliglicerase é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade (reações alérgicas) conhecida a alfataliglicerase ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Leia também as questões 3 e 8

#### **Resposta dos anticorpos**

Pacientes desenvolveram anticorpos imunoglobulinas G (IgG) para alfataliglicerase. A relação entre os anticorpos anti-alfataliglicerase a eventos adversos não é clara atualmente, dado o 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 (reação alérgica) (vide item *Reações relacionadas a 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.

Os pacientes que desenvolverem reações alérgicas ao tratamento com alfataliglicerase devem ser monitorados para detecção de anticorpos anti-drogas (AAD) para alfataliglicerase. Adicionalmente, pacientes com reações alérgicas a outras terapias de reposição enzimática que estão mudando 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 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

#### **Reações relacionadas a infusão e hipersensibilidade**

Alfataliglicerase pode causar reações relacionadas à infusão (definidas como reações que ocorrem dentro de 24 horas após a infusão) e reações de hipersensibilidade alérgica, incluindo anafilaxia (reação alérgica grave). Se uma reação alérgica grave ocorrer, a descontinuação imediata da infusão de alfataliglicerase 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 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 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 (alergia) ocorrerem, os pacientes devem ser conduzidos como descrito acima.

#### **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

Como foram relatados casos de tontura nos estudos clínicos com alfataliglicerase, recomenda-se ter cautela antes de dirigir veículos ou operar máquinas de acordo com a reação apresentada ao tratamento com alfataliglicerase.

#### **Gravidez**

Estudos de reprodução da alfataliglicerase 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 alfataliglicerase. 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.

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

#### **Lactação**

Não se sabe se alfataliglicerase é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, deve-se ter precaução quando alfataliglicerase for administrado em mulheres que estão amamentando.

**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**

Em estudos com animais, alfataliglicerase não afetou a fertilidade ou a capacidade de ter filhos ou as características do esperma.

Estudos de interações medicamentosas não foram realizados com alfataliglicerase.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Conservar e transportar o produto sob refrigeração (2°C a 8°C), protegido da luz. Não congelar. Após reconstituição em água para injeção, alfataliglicerase deve ser diluído e usado imediatamente. A solução reconstituída e diluída em infusão salina é estável por até 18 horas entre 2°C a 8°C, protegida 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 do produto: pó branco a quase branco que pode formar uma massa.

Após a reconstituição, a solução é límpida, incolor e essencialmente livre de partículas visíveis.

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

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

### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Alfataliglicerase deve ser administrado apenas por infusão intravenosa.

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

Em pacientes pediátricos (de 4 a 18 anos de idade), a administração do medicamento deve ser feita em ambiente hospitalar.

Para pacientes adultos (>18 anos de idade), a administração em domicílio, sob supervisão de um profissional da saúde, pode ser considerada a critério médico para aqueles pacientes que toleraram as infusões.

Outras informações podem ser fornecidas pelo seu médico.

Para maiores informações consulte seu médico ou a bula com informações técnicas aos profissionais de saúde.

### **Disfunção Renal e Hepática**

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

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

Oito (8) pacientes que receberam alfataliglicerase 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.

**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.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Como o tratamento com alfataliglicerase 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.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

**Leia também a questão 4**

### **Adultos e crianças:**

**Reação Muito Comum** (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, vômito, dor abdominal, artralgia (dor nas articulações), dor nas extremidades.

**Reação Comum** (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipersensibilidade (reação alérgica), tontura, rubor (vermelhidão), irritação na garganta, náusea (enjoo), eritema (vermelhidão), *rash* (erupção cutânea), prurido (coceira), dor óssea, dor lombar, edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo), fadiga (cansaço), dor no local da infusão, ganho de peso e reação relacionada à infusão.

**Frequência não conhecida** (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): reação anafilática (reação alérgica grave), urticária (alergia da pele).

### **Adultos:**

**Reação Muito Comum** (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, tontura, vômito, dor abdominal, prurido (coceira), artralgia (dor nas articulações), dor nas extremidades, dor lombar, fadiga (cansaço) e reação relacionada à infusão.

**Reação Comum** (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipersensibilidade (reação alérgica), rubor (vermelhidão), irritação na garganta, náusea (enjoo), eritema (vermelhidão), *rash* (erupção cutânea), dor óssea, edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo), dor no local da infusão e ganho de peso.

**Frequência não conhecida** (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): reação anafilática (reação alérgica grave), urticária (alergia na pele).

**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, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

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

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.**

**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

#### **Importado por:**

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

#### **Fabricado por:**

Pharmacia & Upjohn Co.  
Kalamazoo, Michigan – EUA

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - VENDA PROIBIDA AO COMERCIO**



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

<b>21/01/2021</b>
-------------------

### 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
01/10/2014	0817181145	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
09/12/2014	1099607/14-9	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC

18/06/2015	0539321153	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2015	0444842/15-1	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de rotulagem - Nova destinação	10/06/2015	Retirada da frase: “USO RESTRITO A HOSPITAIS”	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
30/03/2016	1432103163	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/2016		PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?  REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
11/07/2016	2058934164	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2015	0624052/15-6 0624047/15-0	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de local de fabricação do produto em sua embalagem primária  PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de local de fabricação do produto a granel	11/07/2016	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC

22/11/2016	251384716 2	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2014	1129545/14-7	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	21.11.2016	USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
21/03/2018	021875318 1	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2018	0166053/18-5 0166064/18-1 0166039/18-0	10401 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária  10396 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão de local de fabricação do produto em sua embalagem secundária  10397 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão	05/03/2018	III) DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC

					do local de fabricação do produto a granel				
15/06/2018		PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
21/01/2021 BUL BTG PAC 008		PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão de destaques em negrito nos itens 4 e 8. Não houve alteração das informações nos itens da bula	VP	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC

