

NEXVIAZYME®
(alfa-avalglicosidase)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável
100 mg

NEXVIAZYME®
alfa-avalglicosidase

APRESENTAÇÃO

NEXVIAZYME 100 mg pó liofilizado para solução injetável – frasco-ampola contendo 100 mg de alfa-avalglicosidase, com uma dose extraível de 100 mg após reconstituição.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de NEXVIAZYME 100 mg contém 10 mg/mL de alfa-avalglicosidase após a reconstituição (dose extraível de 100 mg).

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, glicina, manitol e polissorbato 80.

1. INDICAÇÕES

NEXVIAZYME é indicado para terapia de reposição enzimática de uso prolongado, para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da alfa-glicosidase ácida).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia do NEXVIAZYME têm sido avaliadas em estudos clínicos de pacientes sem tratamento prévio ou com experiência de tratamento no início do tratamento.

Estudos Clínicos em pacientes com Doença de Pompe de início tardio (LOPD)

O estudo 1, EFC14028/COMET, foi um estudo multinacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, comparando a eficácia e segurança do NEXVIAZYME e alfa-avalglicosidase em 100 pacientes LOPD sem tratamento prévio entre 16 a 78 anos de idade do início do tratamento. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 com base na capacidade vital forçada (CVF) no período basal, sexo, idade e país para receber 20 mg/kg de NEXVIAZYME ou de alfa-avalglicosidase uma vez em semanas alternadas durante 12 meses (49 semanas).

O estudo 1 incluiu um período de tratamento de extensão aberto em que todos os pacientes no braço de alfa-avalglicosidase foram trocados para NEXVIAZYME e continuaram o tratamento até pelo menos a semana 145. No geral, 95 pacientes entraram no período de extensão aberto (51 do NEXVIAZYME braço e 44 do braço alfa-avalglicosidase). Um paciente pediátrico adicional foi incluído diretamente no período de tratamento de extensão com NEXVIAZYME.

O desfecho primário do estudo 1 foi a mudança na CVF (% prevista) na posição vertical desde o período basal até 12 meses (semana 49). Na semana 49, a alteração da média do MQ (EP) na % da CVF prevista para pacientes tratados com NEXVIAZYME e alfa-avalglicosidase foi de 2,89% (0,88) e 0,46% (0,93), respectivamente. A diferença da média do MQ clinicamente importante de 2,43% (IC 95%: -0,13, 13, 0 4,99) entre a % da CVF do NEXVIAZYME e alfa-avalglicosidase excedeu a margem de não inferioridade pré-definida de -1,1 e alcançou não-inferioridade estatística ($p=0,0074$). O estudo não demonstrou significância estatística para superioridade ($p=0,0626$) e o teste dos desfechos secundários foi realizado sem ajuste de multiplicidade.

Os resultados para o desfecho primário estão detalhados na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1 – Alteração da média do MQ desde período basal até a semana 49 na CVF (% prevista) em posição vertical

		NEXVIAZYME (n=51)	Alfa- <u>alglicosidase</u> (n=49)
Período basal pré-tratamento	Média (DP)	62,5 (14,4)	61,6 (12,4)
Semana 49	Média (DP)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Mudança desde o período basal estimada até a semana 49 (MMRM)	Média dos MQ (EP)	2,89* (0,88)	0,46* (0,93)
Diferença estimada entre os grupos na mudança desde o período basal até a semana 49 (MMRM)	Média dos MQ (IC 95%)	2,43* (-0,13, 4,99)	
	valor p**	0,0074	
	valor p***	0,0626	

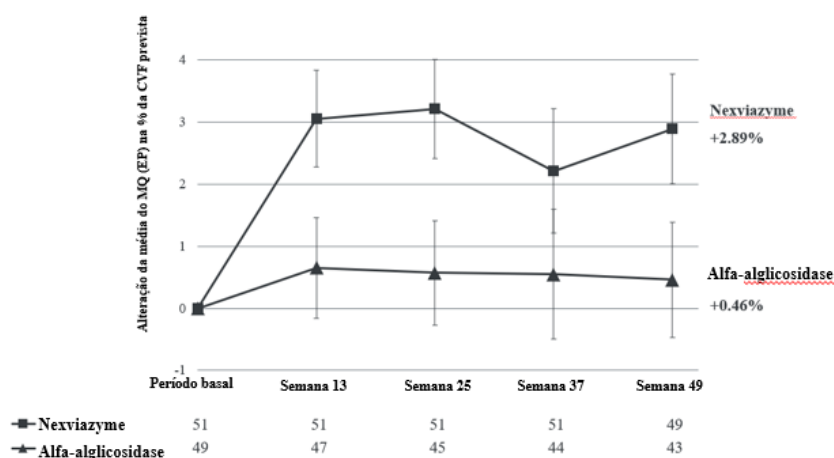
DP = Desvio padrão; MQ = mínimos quadrados; EP= erro padrão; IC = intervalo de confiança
MMRM: medidas repetidas em modelo misto.

*Com base no modelo MMRM, o modelo inclui a % CVF prevista basal (como contínua), sexo, idade (em anos no período basal), grupo de tratamento, visita, termo de interação entre grupo de tratamento e visita como efeitos fixos.

** Margem de não inferioridade de -1,1%.

*** Superioridade não alcançada.

Figura 1 - Gráfico da mudança na média MQ (EP) desde o período basal médio da CVF (% prevista) em posição vertical ao longo do tempo – em pacientes com LOPD sem tratamento prévio (Estudo 1)*



*Todos pacientes randomizados

Para os pacientes que mudaram do tratamento com alfa-alglicosidase para NEXVIAZYME após a semana 49, a alteração média MQ na % de CVF prevista da semana 49 para a semana 145 foi de 0,81 (1,08) (IC de 95%: -1,32, 2,95). Observou-se uma estabilização da CVF % prevista após a mudança para NEXVIAZYME no grupo alfa-alglicosidase com valores semelhantes aos do grupo NEXVIAZYME na semana 145. Os pacientes que continuaram no braço NEXVIAZYME mantiveram uma melhora na CVF % prevista em comparação com os dados basais.

O principal desfecho secundário do estudo 1 foi a mudança na distância total percorrida em 6 minutos (Teste de Caminhada de 6 Minutos, TC6M) desde o período basal para 12 meses (semana 49). Na semana 49, a alteração da média do MQ desde o período basal (EP) no TC6M para pacientes tratados com NEXVIAZYME e alfa-alglicosidase foi de 32,21 m (9,93) e 2,19 m (10,40), respectivamente. A diferença da média dos MQ clinicamente significativa de 30,01 m (IC 95%: 1,33,58,69; p=0,0405 nominal) apresentou melhora numérica com NEXVIAZYME em relação ao alfa-alglicosidase. Os resultados do TC6M estão detalhados na Tabela 2 e Figura 2. Os desfechos secundários adicionais do estudo foram

pressão inspiratória máxima (PIM), pressão expiratória máxima (PEM), pontuação resumida de Dinamometria portátil (HHD), pontuação total do teste rápido de função motora (QMFT) e SF-12 (pesquisa relacionada à saúde sobre a qualidade de vida, escores dos componentes físicos e mentais). Os resultados destes desfechos estão detalhados na Tabela 3.

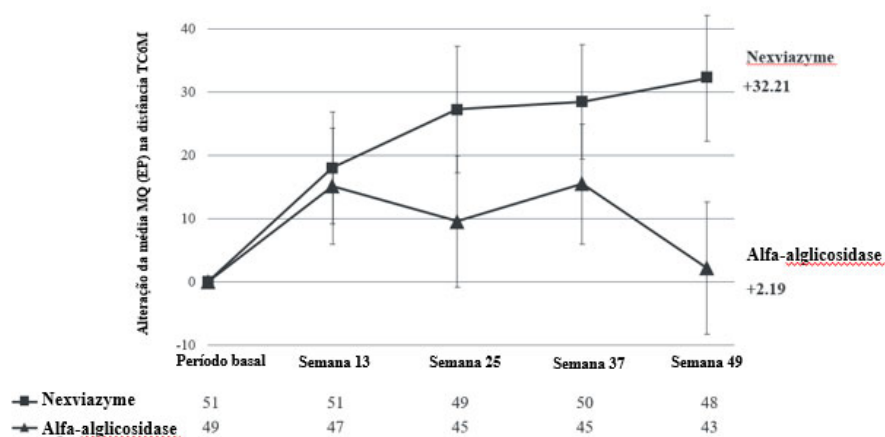
Tabela 2 - Mudança na média MQ (EP) desde o período basal para a semana 49 no TC6M (teste de caminhada de 6 minutos)

		NEXVIAZYME (n=51)	Alfa- <u>alglicosidase</u> (n=49)
Período basal pré-tratamento	Média (DP)	399,3 (110,9)	378,1 (116,2)
Semana 49	Média (DP)	441,31 (109,77)	383,56 (141,09)
Mudança desde o período basal estimada até a semana 49 (MMRM)	Média dos MQ (EP)	32,21* (9,93)	2,19* (10,40)
Diferença estimada entre os grupos na mudança desde o período basal até a semana 49 (MMRM)	Média dos MQ (95% IC) valor p**	30,01* (1,33, 58,69) 0,0405	

*O modelo MMRM para distância do TC6M se ajusta a % basal prevista da CVF e TC6M basal (distância caminhada em metros), idade (em anos, no período basal), sexo, grupo de tratamento, visita e interação de tratamento por visita como efeitos fixos.

** valor p em nível nominal, sem ajuste de multiplicidade.

Figura 2 - Gráfico da mudança na média MQ (EP) desde o período basal do TC6M (distância percorrida em 6 minutos, em metros) ao longo do tempo – em pacientes LOPD sem tratamento prévio (Estudo 1)*



*Todos pacientes randomizados

Para pacientes que mudaram do tratamento com alfa-alglicosidase para NEXVIAZYME após a semana 49, a alteração média MQ no TC6M (distância percorrida em metros) da semana 49 para a semana 145 foi -2,3 m (10,6), 95% CI: -23,2, 18,7. Na semana 145, uma estabilização no TC6M foi observada após a mudança do grupo alfa-alglicosidase para NEXVIAZYME. Os participantes do braço NEXVIAZYME mantiveram a melhora em comparação com os dados basais.

Tabela 3 – Mudança na média dos MQ desde o período basal até a semana 49 para os desfechos secundários adicionais

Desfecho	NEXVIAZYME Mudança média de MQ (EP)	Alfa- <i>gl</i> licosidase Mudança média de MQ (EP)	Diferença da média dos MQ (IC 95%)
Pressão Inspiratória Máxima (PIM) (% prevista) *	8,71 (2,08)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64,10,39)
Pressão Expiratória Máxima (% prevista) *	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61,10,83)
Pontuações resumidas de Dinamometria portátil (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56,240,5)
Pontuação total do Teste de função Motora Rápida (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22,3,95)
Pesquisa relacionada à saúde sobre a qualidade de vida (SF-12)	Pontuação PCS: 2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13,3,67)
	Pontuação MCS: 2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46,5,69)

*Análise de sensibilidade post-hoc excluindo 4 pacientes (2 em cada braço do tratamento) com valores basais supra fisiológicos de PIM e PEM.

No estudo 3, LTS13769/NEO-Ext, que é um estudo aberto e não controlado em 19 pacientes com LOPD, sem tratamento prévio ou tratado previamente com alfa-*gl*licosidase, que completaram o estudo de variação de dose TDR12857/NEO1 e que alteraram para alfa-*gl*licosidase 20 mg/kg em semanas alternadas, a CVF (% prevista) e o TC6M mostraram manutenção do efeito durante o tratamento de longo prazo por até 6 anos.

Estudo Clínico em pacientes com Doença de Pompe de início precoce / infantil (IOPD)

O estudo 2, ACT14132/mini-COMET, foi um estudo de múltiplos estágios, de fase 2, aberto, multicêntrico, estudo de coorte de dose ascendente repetida de NEXVIAZYME em pacientes pediátricos com IOPD (< 18 anos de idade) que demonstraram declínio clínico ou resposta clínica abaixo do ideal durante o tratamento com alfa-*gl*licosidase. O estudo incluiu um total de 22 pacientes (idade média = 6,8 anos variando de 1 a 12 anos); a coorte 1 tinha 6 pacientes que demonstraram declínio clínico e receberam 20 mg/kg de NEXVIAZYME administrado intravenosamente em semanas alternadas (0,5 vezes a dose aprovada recomendada) por 25 semanas, a coorte 2 tinha 5 pacientes que demonstraram declínio clínico e receberam 40 mg/kg de NEXVIAZYME administrado intravenosamente em semanas alternadas por 25 semanas, e a coorte 3 tinha 11 pacientes que demonstraram resposta abaixo do ideal e receberam NEXVIAZYME 40 mg/kg em semanas alternadas durante 25 semanas ou alfa-*gl*licosidase em sua dose intravenosa de pré-estudo estável (variando entre 20 mg/kg em semanas alternadas e 40 mg/kg semanalmente) por 25 semanas (6 pacientes).

O objetivo primário do estudo 2 foi avaliar a segurança e a tolerabilidade da administração do NEXVIAZYME. O objetivo secundário inclui determinação da eficácia do NEXVIAZYME na função motora, habilidades funcionais, desfechos de ecocardiograma e posição da pálpebra. Os dados mostraram estabilização ou melhora nos resultados de eficácia dos escores Medida de função motora bruta (GMFM-88), Teste de função rápida (QMFT), Inventário de avaliação pediátrica de incapacidade de Pompe (PompePEDI), Massa ventricular esquerda (LVMZ), e medidas de posição das pálpebras em pacientes anteriormente em declínio ou insuficientemente controlados com alfa-*gl*licosidase. O efeito do tratamento foi mais pronunciado com 40 mg/kg em semanas alternadas em comparação com os 20 mg/kg em semanas alternadas. Dois dos seis pacientes tratados com NEXVIAZYME 20 mg/kg em semanas alternadas (coorte 1) demonstraram maior declínio clínico e receberam aumento da dose de 20 a 40 mg/kg em semanas alternadas na semana 55 e 61, respectivamente. Todos os pacientes que receberam 40 mg/kg em semanas alternadas mantiveram esta dose durante o estudo.

Devido à inclusão sequencial, os efeitos a longo prazo do tratamento com NEXVIAZYME foram avaliados em 10 pacientes na semana 49 (6 em coorte 1 e 4 em coorte 2), 8 pacientes na semana 73 (6 em coorte 1 e 4 em coorte 2) e 3 pacientes na semana 97 (todos em coorte 1). Em pacientes com IOPD anteriormente em declínio com alfa-*gl*licosidase, a eficácia em parâmetros específicos de declínio, incluindo função motora,

massa ventricular esquerda cardíaca e medidas de posição das pálpebras, como medida pela distância da fissura interpalpebral (non-FLASH) foi sustentada até 2 anos.

Referências Bibliográficas

1. Diaz-Manera J, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):1012–1026
2. Kronn D, et al. Mini-COMET: Safety and efficacy of ≥ 97 weeks' avalglucosidase alfa in infantile-onset Pompe disease participants previously treated with alglucosidase alfa. *Genetics in Medicine.* 2022;24:S348–S349
3. Kishnani PS, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report. *Genetics in Medicine.* 2023 Dec;25:01-13.
4. Kishnani PS, et al. Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology.* 2023 Apr;E1-E10.
5. Dimachkie MM, et al. Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. *Neurology.* 2022 Aug;99(5):e536-e548.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A doença de Pompe (também conhecida como doença de armazenamento de glicogênio tipo II, deficiência de maltase ácida e glicogenose tipo II) é uma doença muscular metabólica rara herdada de forma recessiva autossômica definida por uma deficiência de α -glicosidase ácida (GAA), que é necessária para a degradação do glicogênio lisossômico. GAA cliva as ligações alfa-1,4 e alfa-1,6 em glicogênio sob as condições ácidas do lisossomo. A doença de Pompe resulta no acúmulo intralisossomal de glicogênio em vários tecidos, particularmente músculos cardíacos e esqueléticos, levando ao desenvolvimento de cardiomiopatia, fraqueza muscular progressiva e comprometimento da função respiratória.

A alfa-avalglucosidase é uma α -glicosidase recombinante humana (rhGAA) ácida que fornece uma fonte exógena de GAA. A alfa-avalglucosidase é uma modificação do alfa-alglicosidase na qual aproximadamente 7 estruturas hexamanose, cada uma contendo frações de bis-manose-6-fosfato (bis-M6P) terminal, são conjugadas a resíduos de ácido siálico oxidado em alfa-alglicosidase. A alfa-avalglucosidase tem um aumento de 15 vezes nas frações de manose-6-fosfato (M6P) em comparação com alfa-alglicosidase. O aumento do nível de bis-M6P no rhGAA fornece um mecanismo para conduzir a absorção no diafragma e outros músculos esqueléticos através do receptor M6P independente do cátion, onde ele pode degradar o glicogênio e amenizar o dano ao tecido. A ligação aos receptores M6P na superfície celular tem sido mostrada como ocorrendo através de grupos de carboidratos na molécula GAA, após a qual é internalizada e transportada para os lisossomos, nos quais sofre clivagem proteolítica que resulta em aumento da atividade enzimática.

Propriedades farmacodinâmicas

Em pacientes com LOPD sem tratamento prévio com idades entre 16 e 78 anos, que começaram o tratamento com NEXVIAZYME com 20 mg/kg a cada duas semanas, incluídos no estudo EFC14028/COMET, a variação percentual média (SD) nos tetrassacarídeos de hexose urinária desde o período basal até a semana 49 foi -53,90% (24,03), o que foi mantido até a semana 145 a -53,35 (72,73) em pacientes que continuaram o tratamento com NEXVIAZYME. Em pacientes que começaram com alfa-alglicosidase 20mg/kg em semanas alternadas, a variação percentual média (SD) nos tetrassacarídeos de hexose urinária desde o período basal até a semana 49 foi -10,8% (32,33), diminuindo para 48,04% (41,97) na semana 145 após troca de alfa-alglicosidase para NEXVIAZYME.

Em pacientes pediátricos com IOPD (< 18 anos de idade) incluídos no estudo ACT14132/mini-COMET, tratados com NEXVIAZYME a 40 mg/kg em semanas alternadas que demonstraram declínio clínico (coorte 2) ou resposta clínica abaixo do ideal (coorte 3) durante o tratamento com alfa-avalglicosidase, o percentual médio (SD) da variação nos tetrassacarídeos de hexose urinária desde o período basal foi de -40,97% (16,72) e -37,48% (17,16), respectivamente, após 6 meses. Em pacientes anteriormente recusando o tratamento com NEXVIAZYME 20 mg/kg em semanas alternadas, a variação percentual média (SD) foi de 0,34% (42,09).

Propriedades farmacocinéticas

Pacientes com doença de Pompe de início tardio (LOPD)

A farmacocinética da alfa-avalglicosidase foi avaliada em uma análise populacional de 3 estudos clínicos (EFC14028/COMET, TDR12857/NEO e LTS13769/NEO-EXT), incluindo 75 pacientes com LOPD de 16 a 78 anos que receberam de 5 a 20 mg/kg de alfa-avalglicosidase em semanas alternadas por até 5 anos.

Pacientes com doença de Pompe de início precoce/infantil (IOPD)

A farmacocinética da alfa-avalglicosidase foi caracterizada em 16 pacientes de 1 a 12 anos que foram tratados com alfa-avalglicosidase no estudo ACT14132/mini-COMET, que incluiu 6 pacientes tratados com 20 mg/kg e 10 pacientes tratados com doses de 40 mg/kg em semanas alternadas por até 25 semanas.

A exposição à alfa-avalglicosidase aumentou de forma proporcional entre 5 a 20 mg/kg em pacientes com LOPD e entre 20 e 40 mg/kg em pacientes com IOPD. Nenhum acúmulo foi observado após a dosagem em semanas alternadas.

Em pacientes com LOPD, para uma infusão IV de 20 mg/kg por 4 horas em semanas alternadas, a C_{\max} média e a AUC_{2W} média foram 273 $\mu\text{g/mL}$ (24%) e 1220 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (29%), respectivamente.

Em pacientes com IOPD, para uma infusão IV de 20 mg/kg por 4 horas em semanas alternadas e infusão IV de 40 mg/kg por 7 horas em semanas alternadas, a C_{\max} média variou de 175 a 189 $\mu\text{g/mL}$ para a dose de 20 mg/kg e 205 a 403 $\mu\text{g/mL}$ para a dose de 40 mg/kg. A AUC_{2W} média variou de 805 a 923 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ para a dose de 20 mg/kg e de 1720 a 2630 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ para a dose de 40 mg/kg.

Distribuição

Em pacientes com LOPD, o modelo PK típico da população previu que o volume central do compartimento de distribuição da alfa-avalglicosidase foi de 3,4 L.

Em pacientes com IOPD tratados com alfa-avalglicosidase 20 mg/kg e 40 mg/kg em semanas alternadas, o volume médio de distribuição no estado estacionário variou entre 3,5 a 5,4 L.

Metabolismo

A via metabólica da alfa-avalglicosidase não foi caracterizada. Como glicoproteína, espera-se que a alfa-avalglicosidase seja degradada em pequenos peptídeos ou aminoácidos através de via catabólica não saturável.

Eliminação

Em pacientes com LOPD, o modelo típico de PK populacional previu que a depuração linear foi de 0,87 L/h. Após 20 mg/kg em semanas alternadas, a média de eliminação plasmática foi de 1,55 horas.

Em pacientes IOPD tratados com alfa-avalglicosidase 20 mg/kg e 40 mg/kg em semanas alternadas, a depuração média do plasma variou de 0,53 a 0,70 L/h, e a meia-vida da depuração média do plasma foi de 0,60 a 1,19 horas.

Imunogenicidade

No estudo 1, EFC14028/COMET, 95,2% (59 de 62 pacientes) que receberam NEXVIAZYME desenvolveram AAD emergente do tratamento. Como apenas 2 pacientes foram AAD-negativos, o impacto do AAD na PK foi avaliado pela categorização dos pacientes AAD-positivos em 3 grupos de título de pico:

≤ 800 , $1.600-6.400$ e ≥ 12.800 . Cinco pacientes tiveram $\geq 50\%$ de mudança na AUC na semana 49 desde o período basal, mas nenhum padrão óbvio nos títulos. A comparação intraindividual da AUC no Dia 1 ou 2 e na semana 49 corroborou a análise geral da mudança percentual na positividade de AUC e AAD categorizada pelos títulos AAD. Avaliação “in vitro” de anticorpos neutralizantes que inibiram a atividade enzimática ou a captação celular inibida não demonstraram nenhuma relação clara de positividade do ensaio com a AUC (vide item 9. Reações Adversas). Os pacientes com IOPD com tratamento apresentaram títulos ≤ 6.400 , e como as alterações na PK não foram observadas, a relação com AAD não foi avaliada para este grupo.

Populações especiais

Análises farmacocinéticas populacionais em pacientes com LOPD mostraram que idade e gênero não influenciaram significativamente a farmacocinética da alfa-avalglicosidase.

Foram observadas diferenças nas exposições de alfa-avalglicosidase no estado de equilíbrio após 20 mg/kg, com uma AUC_{2w} mediana 32% mais baixa em pacientes com <50 kg e 41% mais alta em pacientes com ≥ 100 kg em comparação a pacientes pesando entre 50 e 100 kg. Pacientes com baixo peso podem requerer aumento da dose, conforme a resposta clínica.

Insuficiência Hepática

A farmacocinética da alfa-avalglicosidase não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não foi realizado nenhum estudo formal sobre o efeito de insuficiência renal na farmacocinética da alfa-avalglicosidase. Com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de 75 pacientes com LOPD recebendo 20 mg/kg, incluindo 6 pacientes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular: 60 a 89 mL/min; no período basal), nenhum efeito relevante de insuficiência renal na exposição à alfa-avalglicosidase foi observado.

Dados de segurança não clínica

Toxicidade de dose única

Não foram realizados estudos de toxicidade não clínica de dose única com NEXVIAZYME.

Toxicidade de dose repetida

Em um estudo de toxicidade de dose repetida de 26 semanas, NEXVIAZYME foi administrado em macacos através de infusão intravenosa de 6 horas a uma dose de 0, 50 ou 200 mg/kg em semanas alternadas. Efeitos adversos não foram observados. O NOAEL foi 200 mg/kg em semanas alternadas, a maior dose testada. A exposição média após a 13^a infusão no NOAEL foi de 28 162 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (AUC_{0-inf}).

Genotoxicidade e Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com NEXVIAZYME.

Toxicidade para a reprodução e o desenvolvimento

Todos os estudos de toxicidade reprodutiva em camundongos incluíram pré-tratamento com DFH para prevenir ou minimizar reações de hipersensibilidade. Os efeitos do NEXVIAZYME foram avaliados com base em comparação com um grupo controle tratado apenas com DFH. Coelhos testados em estudos de toxicidade reprodutiva não foram pré-tratados com DFH porque as reações de hipersensibilidade não foram observadas.

Fertilidade

Em um estudo combinado de fertilidade sexual em camundongos, os efeitos do NEXVIAZYME (0, 10, 20 ou 50 mg/kg IV em dias alternados) no desempenho de acasalamento, fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial foram avaliados após a administração antes da coabitação (camundongos machos: 10 semanas, camundongos fêmeas: 2 semanas) através da concepção, ao Dia Gestacional (DG) 7. Houve 4, 7 e 3 camundongos machos e 2, 3 e 1 camundongos fêmeas que foram encontrados mortos nos grupos de 10, 20 e 50 mg/kg/dose, respectivamente. A causa da morte foi considerada relacionada a uma resposta imunológica (incluindo uma resposta anafilactóide). Nos camundongos machos, não houve efeitos no índice de acasalamento, índice de fertilidade, pesos de órgãos, observações macroscópicas ou achados microscópicos, e nenhuma alteração nos parâmetros de espermatozoides (motilidade e densidade do esperma). Nos camundongos fêmeas, não houve efeitos no índice de acasalamento, índice de fertilidade, pesos de órgãos, parâmetros ovarianos e uterinos, ou avaliações microscópicas. O NOAEL de fertilidade masculina e feminina foi de 50 mg/kg/dose.

Desenvolvimento Embrionário

Os camundongos prenhes foram administrados com NEXVIAZYME a uma dose de 0, 10, 20 ou 50 mg/kg/dia IV uma vez por dia no DG 6 a 15. As cesarianas foram realizadas no DG18. Estudos de transferência placentária determinaram que a alfa-avalglicosidase não é transportada da circulação materna para a circulação fetal. Houve 2 camundongos no grupo de 50 mg/kg/dia que foram encontrados mortos no DG14 que foram considerados relacionados a uma resposta imunológica (incluindo uma resposta anafilactóide). Duas mortes a 10 mg/kg/dia foram relacionadas ao procedimento de coleta de sangue. Não houve efeitos relacionados ao artigo de teste sobre o peso corporal materno, observações macroscópicas, taxa de gravidez, número médio de corpo lúteo, número de implantes, fetos femininos vivos ou masculinos vivos, número de fetos vivos, número de fetos mortos, número total de fetos, peso corporal fetal, contagens de local de ossificação fetal, ou exames externos, viscerais ou esqueléticos. O aumento da perda pós-implantação e o número médio de reabsorções tardias foram observados em grupo de 50 mg/kg/dia. O NOAEL materno foi de 50 mg/kg/dia IV ($AUC_{0-24} = 2080 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), e o NOAEL de desenvolvimento foi de 20 mg/kg/dia IV ($AUC_{0-24} = 582 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$).

Os coelhos prenhes foram administrados com NEXVIAZYME com uma dose de 0, 30, 60 e 100 mg/kg/dia por infusão IV uma vez por dia do DG6-19. Observou-se perda média de peso corporal estatisticamente significativa do DG19-20 a 100 mg/kg/dia e menor ganho médio de peso corporal e consumo de alimentos nos grupos de 60 e 100 mg/kg/dia durante o intervalo do DG13-20; o consumo médio de alimentos nesses grupos também foi menor quando foi avaliado todo o período de tratamento (DG6-20). O crescimento intrauterino e a sobrevivência não foram afetados pela administração materna do artigo de teste e não foram observadas malformações relacionadas ao artigo de teste ou variações de desenvolvimento. O NOAEL materno foi de 30 mg/kg/dia IV (DG19 $AUC_{0-24} = 1260 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) e o NOAEL embrionário-fetal foi de 1100 mg/kg/dia IV (AUC_{0-24} materna no DG19 = $7910 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$).

Desenvolvimento Pré e Pós-natal

Os camundongos gestantes foram administrados com NEXVIAZYME 0, 10, 20 ou 50 mg/kg/dose IV uma vez a cada dois dias do DG6 até o DPP 20. DFH foi administrada antes da administração de NEXVIAZYME começando com a quinta dose. Não houve mortes relacionadas ao artigo de teste nos camundongos F0 e F1. A mortalidade ou eutanásia precoce que ocorreu em fêmeas F0 incluíram 2 a 10 mg/kg/dose (DG18 e Dia de Lactação (LD) 12), 1 a 20 mg/kg/dose (LD20) e 1 a 50 mg/kg/dose (DG16). A mortalidade ou eutanásia precoce que ocorreu em camundongos F1 incluíram 1 macho a 0/5 mg/kg/dose de DFH (DPP 29), 1 fêmea a 0/0 (DPP 23), e 1 fêmea a 20 mg/kg/dose (DPP71). Não houve efeito sobre a maturação sexual de F1, parâmetros neurocomportamentais (atividade motora, habituação auditiva ou desempenho em paradigma de evasão passiva), parâmetros de acasalamento e fertilidade, observações macroscópicas, pesos de testículos e epidídimo, parâmetros de cesariana e ninhada, ou exames embrionários externos. O NOAEL materno e o NOAEL para reprodução nas mães e para viabilidade e crescimento na prole foram 50 mg/kg/dose IV.

Outros estudos de toxicidade

Tolerância Local

O exame dos locais de infusão IV em macacos não mostrou efeitos adversos relacionados à administração de NEXVIAZYME.

Toxicidade Juvenil

Em camundongos juvenis, a toxicidade potencial do NEXVIAZYME (0, 20, 50 ou 100 mg/kg IV em semanas alternadas em camundongos fêmeas e 0, 25, 50 ou 100 mg/kg IV em semanas alternadas em machos) foi avaliada após a administração por aproximadamente 9 semanas a partir do Dia Pós-Natal (DPN) 21 ao DPN 77 ou DPN 91 (para camundongos machos apenas na coorte de fertilidade). DFH (5 mg/kg) foi administrada em camundongos em grupos tratados devido ao potencial de hipersensibilidade. Houve 25 mortes não programadas, incluindo 15 camundongos do sexo masculino (1, 10, 3 e 1 em 0, 25, 50, e 100 mg/kg em semanas alternadas, respectivamente) e 10 camundongos fêmeas (1, 7 e 2 a 0, 20 e 50 mg/kg em semanas alternadas, respectivamente). Quatro dessas mortes (1 macho e 1 camundongo fêmea a 0 mg/kg em semanas alternadas, 1 macho a 25 mg/kg em semanas alternadas e 1 fêmea a 50 mg/kg em semanas alternadas) não estavam relacionadas com a administração de NEXVIAZYME. A causa da morte nos camundongos restantes foi indeterminada, mas provavelmente estava relacionada a uma resposta imunológica (incluindo uma resposta anafilactóide). Aumento da contagem total de leucócitos, linfócitos, monócitos, neutrófilos segmentados, basófilos (20, 50 e 100 mg/kg em semanas alternadas), e eosinófilos (50 e 100 mg/kg em semanas alternadas) foram observados em machos sobreviventes, consistentes com uma resposta imunológica (anafilactóide). Não houve efeitos relacionados à alfa-avalglicosidase nas observações clínicas, peso corporal, comprimento do fêmur, consumo alimentar, química clínica, densidade óssea, pesos de órgãos, observações macroscópicas ou achados microscópicos. Não foram realizados efeitos nos testes funcionais neurocomportamentais de desenvolvimento (campo aberto, evasão passiva, habituação auditiva ou atividade motora), ou na maturação sexual, ciclicidade estral, acasalamento e índices de fertilidade, ou peso corporal materno ou consumo alimentar. Além disso, não houve efeitos nos parâmetros ovarianos e uterinos; no peso dos órgãos reprodutivos masculinos; ou em parâmetros de esperma (motilidade espermática, densidades de espermatozoides e espermátides ou morfologia dos espermatozoides). O NOAEL em camundongos juvenis foi de 100 mg/kg em semanas alternadas, a maior dose avaliada. A exposição na DPN 77 no NOAEL foi de 8140 e 5400 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (AUC₀₋₂₄) em camundongos machos e fêmeas, respectivamente.

Qualificação de Impurezas

O aumento das concentrações do glicano (Genz-669342) na dose de alfa-avalglicosidase administrada a macacos por 13 semanas não teve efeito sobre a toxicidade até a alta dose de 50 mg/kg de alfa-avalglicosidase/12,55 mg/kg de Genz-669342 em semanas alternadas. Genz-669342 foi não genotóxico no teste de mutação reversa bacteriana “in vitro” em *Salmonella typhimurium* (até 5000 $\mu\text{g}/\text{placa}$) e teste de aberração cromossômica “in vitro” em linfócitos humanos (até 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Potencial de Responsabilidade por Abuso de Medicamentos

Não foram realizados estudos de avaliação de risco de abuso de medicamentos. Não houve sinal de dependência ou potencial de abuso, ou semelhanças com medicamentos de abuso conhecidos de acordo com estrutura química, farmacologia, mecanismo de ação e dados não clínicos e clínicos. Portanto, nenhum risco para a saúde pública como resultado de abuso é previsto.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NEXVIAZYME é contraindicado a pacientes que já demonstraram hipersensibilidade com risco de vida à alfa-avalglicosidase ou a qualquer um dos excipientes do medicamento quando a reintrodução não foi bem-sucedida (vide item 5. Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram relatadas em pacientes tratados com NEXVIAZYME. Em estudos clínicos, 86 (60,6%) pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade, incluindo 7 (4%) pacientes que relataram reações de hipersensibilidade grave e 4 (2%) pacientes que apresentaram anafilaxia. Algumas das reações de hipersensibilidade foram mediadas por IgE. Sinais e sintomas de anafilaxia incluíam edema na língua, hipotensão, hipóxia, dificuldade respiratória, desconforto no peito, tosse, sons respiratórios anormais, diminuição da saturação de oxigênio, aperto na garganta, disfagia, náuseas, edema labial, língua edemaciada, disartria, tontura, edema generalizado, vermelhidão, sensação de calor, eritema, eritema palmar e prurido. Os sintomas de reações graves de hipersensibilidade incluíam edema na língua, insuficiência respiratória, desconforto respiratório, edema generalizado, eritema, urticária e erupção cutânea.

As medidas de suporte médico apropriadas, incluindo equipamentos de ressuscitação cardiopulmonar, especialmente para pacientes com hipertrofia cardíaca e pacientes com função respiratória significativamente comprometida, devem estar prontamente disponíveis quando o NEXVIAZYME for administrado.

Se ocorrer hipersensibilidade grave ou anafilaxia, o NEXVIAZYME deve ser descontinuado imediatamente e o tratamento médico apropriado deve ser iniciado. Os riscos e benefícios de readministrar o NEXVIAZYME após anafilaxia ou reação de hipersensibilidade grave devem ser considerados. Alguns pacientes retornaram usando taxas de infusão reduzidas em uma dose menor do que a dose recomendada. Em pacientes com hipersensibilidade grave, pode ser considerado o procedimento de dessensibilização ao NEXVIAZYME. Se a decisão tomada for readministrar o produto, deve-se ter extrema cautela, com medidas de ressuscitação adequadas disponíveis. Uma vez que um paciente tolera a infusão, a dose pode ser aumentada para alcançar a dose aprovada.

Se ocorrerem reações de hipersensibilidade leves ou moderadas, a taxa de infusão pode ser diminuída ou temporariamente interrompida.

Reações associadas à infusão (RIs)

Em estudos clínicos, as RIs foram relatadas como ocorrendo a qualquer momento durante e/ou dentro de algumas horas após a infusão de NEXVIAZYME e eram mais prováveis com taxas de infusão mais altas. RIs foram relatadas em aproximadamente 56 (39,4%) pacientes tratados com NEXVIAZYME em estudos clínicos. A maioria das RIs foram avaliadas como leves a moderadas e os sintomas reportados em mais de um paciente incluíam desconforto respiratório, desconforto torácico, dispneia, tosse, diminuição da saturação de oxigênio, irritação da garganta, dispepsia, náuseas, vômitos, diarreia, edema labial, língua edemaciada, eritema, eritema palmar, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, prurido, urticária, hiperidrose, placa cutânea, hiperemia ocular, edema palpebral, edema facial, aumento ou diminuição da pressão arterial, taquicardia, dor de cabeça, tontura, tremor, sensação de queimação, dor (incluindo dor nas extremidades, dor abdominal superior, dor orofaríngea e dor no flanco), sonolência, lentidão, fadiga, pirexia, doença semelhante à gripe, calafrios, rubor, sensação de calor ou frio, cianose e palidez. Em estudos clínicos, 6 (4,2%) pacientes relataram RIs graves, incluindo sintomas de desconforto respiratório, hipóxia, desconforto torácico, edema generalizado, edema na língua, disfagia, náusea, eritema, urticária e aumento ou diminuição da pressão arterial.

Pacientes com uma doença aguda subjacente no momento da infusão de NEXVIAZYME parecem correr maior risco de RIs. Pacientes com doença de Pompe avançada podem ter comprometido a função cardíaca e respiratória, o que pode predispor-los a um maior risco de complicações graves das RIs. Anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides podem ser administrados para prevenir ou reduzir RIs. No entanto, as RIs ainda podem ocorrer em pacientes após receberem pré-tratamento.

Se ocorrerem RIs graves, a interrupção imediata da administração do NEXVIAZYME deve ser considerada e o tratamento médico adequado deve ser iniciado. Se for tomada a decisão de readministrar o produto, extrema cautela deve ser exercida, com condições de ressuscitação apropriadas disponíveis. Os benefícios e riscos de readministrar NEXVIAZYME após RIs graves devem ser considerados. Alguns pacientes realizaram reintrodução usando taxas de infusão reduzidas em uma dose menor do que a dose recomendada. Uma vez que um paciente tolera a infusão, a dose pode ser aumentada para alcançar a dose aprovada. Se ocorrer uma RI leve ou moderada independentemente do pré-tratamento, diminuir a taxa de infusão ou interromper temporariamente a infusão pode amenizar os sintomas.

Imunogenicidade

Os anticorpos antidrogas (AAD) emergentes do tratamento foram relatados em pacientes sem tratamento prévio (95%) e pacientes que realizaram o tratamento (62%) (vide item 9. Reações Adversas).

RIs e reações de hipersensibilidade podem ocorrer independentemente do desenvolvimento de AAD. A maioria das RIs e reações de hipersensibilidade foram leves ou moderadas e foram tratadas com práticas clínicas padrão. Em pacientes tratados com NEXVIAZYME (média de 26 meses, até 85 meses de tratamento), a incidência de RIs foi de 69,2% (8/13) naqueles com título de pico de AAD \geq 12.800, em comparação com incidência de 33,3% (8/43) naqueles com título de pico de AAD $<$ 12.800 e 33% (1/3) naqueles que foram negativos para AAD. Em estudos clínicos, não houve efeito clinicamente significativo identificado de AAD na eficácia na maioria dos pacientes. (vide item 9. Reações Adversas).

Os testes de AAD podem ser considerados se os pacientes não responderem à terapia. Testes imunológicos orientados a eventos adversos, incluindo AAD de IgG e IgE, podem ser considerados para pacientes que têm risco de reação alérgica ou reação anafilática anterior à alfa-*D*-glucosidase.

Risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda

Deve-se ter cuidado ao administrar NEXVIAZYME em pacientes suscetíveis à sobrecarga de volume de fluido ou pacientes com doença respiratória subjacente aguda ou função cardíaca e/ou respiratória comprometida para a qual a restrição de fluidos é indicada. Esses pacientes podem estar em risco de exacerbação grave de seu status cardíaco ou respiratório durante a infusão. Medidas de suporte médico e monitoramento apropriadas devem estar prontamente disponíveis durante a infusão de NEXVIAZYME, e alguns pacientes podem requerer tempos de observação prolongados que devem ter como base as necessidades individuais do paciente.

Arritmia cardíaca e morte súbita durante anestesia geral para colocação do cateter venoso central

Deve-se ter cuidado ao administrar anestesia geral para a colocação de um cateter venoso central ou para outros procedimentos cirúrgicos em pacientes com IOPD com hipertrofia cardíaca.

Arritmia cardíaca, incluindo fibrilação ventricular, taquicardia ventricular e bradicardia, resultando em parada cardíaca ou morte, ou necessitando de ressuscitação cardíaca ou desfibrilação, têm sido associadas ao uso de anestesia geral em pacientes com IOPD com hipertrofia cardíaca.

Fertilidade

Os efeitos do NEXVIAZYME na fertilidade foram avaliados em camundongos do sexo masculino e feminino após a administração de 0, 10, 20 ou 50 mg/kg IV a cada dois dias antes da coabitação, desde a concepção até o Dia Gestacional 7. Não foram observados quaisquer efeitos sobre a fertilidade. O NOAEL foi de 50 mg/kg/dose.

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre o uso de NEXVIAZYME em mulheres grávidas. Nenhuma conclusão pode ser tirada sobre se o NEXVIAZYME é ou não seguro para uso durante a gravidez.

NEXVIAZYME deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais para a mãe superam os riscos potenciais, incluindo aqueles para feto.

A maioria dos estudos de toxicidade reprodutiva em camundongos incluíram o pré-tratamento com difenidramina (DFH) para prevenir ou minimizar reações de hipersensibilidade. Os efeitos do NEXVIAZYME foram avaliados com base na comparação com um grupo controle tratado apenas com DFH. Coelho testados em estudos de toxicidade reprodutiva não foram pré-tratados com DFH porque as reações de hipersensibilidade não foram observadas.

Estudos de toxicidade embrionária-fetal realizados em camundongos prenhes em doses de 0, 10, 20, ou 50 mg/kg/dia administrados por via intravenosa uma vez por dia nos Dias Gestacionais 6 ao 15 resultaram em uma resposta imunológica, incluindo uma resposta anafilactóide, em algumas fêmeas na dose mais alta de 50 mg/kg/dia (17 vezes a área sob a curva (AUC) de estado estacionário humano na dose quinzenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes com LOPD). Nesse grupo, observou-se aumento da perda pós-

implantação e do número médio de reabsorções tardias. Não foram observados efeitos em doses de 20 mg/kg/dia (4,8 vezes a área sob a curva (AUC) de estado estacionário humano na dose quinzenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes com LOPD). Estudos de transferência placentária determinaram que a alfa-avalglicosidase não é transportada da circulação materna para a circulação fetal em camundongos, sugerindo que os efeitos embrionário-fetais foram devido à toxicidade materna relacionada à resposta imunológica. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) materno foi de 50 mg/kg/dia IV ($AUC_{0-24} = 2080 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) e o NOAEL de desenvolvimento foi de 20 mg/kg/dia IV ($AUC_{0-24} = 582 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$).

Estudos de toxicidade embrionária-fetal realizados em coelhos em doses de 0, 30, 60 e 100 mg/kg/dia administrados por via intravenosa uma vez por dia nos Dias Gestacionais 6 ao 19 não resultaram em efeitos adversos nos fetos na dose mais alta (100 mg/kg/dia; 91 vezes a AUC de estado estável humano na dose quinzenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes com LOPD). Além disso, a administração de NEXVIAZYME intravenosamente a cada dois dias em camundongos do Dia Gestacional 6 até o Dia Pós-Parto (DPP) 20 não produziu efeitos adversos na prole na dose mais alta de 50 mg/kg (exposição materna não avaliada).

Lactação

Não há dados disponíveis sobre a presença de NEXVIAZYME no leite humano ou os efeitos do NEXVIAZYME na produção de leite ou no bebê amamentado. Nenhuma conclusão pode ser tirada sobre se o NEXVIAZYME é ou não seguro para uso durante a amamentação. O NEXVIAZYME deve ser usado durante a amamentação apenas se os benefícios potenciais para a mãe superam os riscos potenciais, incluindo aqueles para a criança amamentada.

Categoria de risco de gravidez: B

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia do NEXVIAZYME foram estabelecidas em pacientes pediátricos com mais de 12 meses com a doença de Pompe. Não há dados disponíveis em pacientes com 12 meses de idade ou menos. A segurança e eficácia da alfa-avalglicosidase foram avaliadas em 22 pacientes com IOPD (1 a 12 anos de idade) e 2 pacientes pediátricos com LOPD (9 e 16 anos de idade) em 2 estudos clínicos diferentes (vide item 9. Reações Adversas).

Pacientes idosos

Estudos clínicos com NEXVIAZYME incluíram 14 pacientes com idade entre 65 e 74 anos e 3 pacientes com 75 anos e mais velhos. Não há ajuste de dose recomendado para pacientes com mais de 65 anos (vide item 9. Reações Adversas).

Insuficiência hepática

A segurança e eficácia do NEXVIAZYME não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve. NEXVIAZYME não foi estudado em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave (vide item 3. Características Farmacológicas).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos relativos aos efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas. Como tontura, hipotensão e fadiga foram relatados como RIs, isso pode afetar a capacidade de dirigir e usar máquinas no dia da infusão (vide item 9. Reações Adversas).

Este medicamento pode causar doping devido à presença de manitol.

Interferências com testes laboratoriais e diagnóstico

Nada especificado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interações medicamentosas foi realizado com NEXVIAZYME.

Interações alimentares

Nenhum estudo de interação alimentar foi realizado com NEXVIAZYME.

Incompatibilidades farmacêuticas

Na ausência de estudos de compatibilidade, NEXVIAZYME não deve ser misturado com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar NEXVIAZYME sob refrigeração, em temperatura entre 2°C e 8°C.

Prazo de validade: 48 meses a partir da data de fabricação.

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.

A solução reconstituída e diluída deve ser administrada imediatamente. Contudo, as soluções reconstituídas/diluídas demonstraram ser química e fisicamente estáveis por até 24 horas quando armazenado entre 2°C e 8°C. NÃO CONGELAR. NÃO AGITAR.

Características físicas e organolépticas

NEXVIAZYME é um pó liofilizado estéril de coloração branca a amarela pálida. Após reconstituição, é uma solução clara, de incolor a amarelo pálido, que pode conter partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

NEXVIAZYME é administrado somente por infusão intravenosa.

Os frascos são de uso único. Qualquer produto não utilizado deve ser descartado.

Reconstituição, diluição e administração

Use técnica asséptica durante a preparação.

1. Determine o número de frascos a serem reconstituídos com base no peso individual do paciente e na dose recomendada de 20 mg/kg ou 40 mg/kg.

Peso do paciente (kg) x dose (mg/kg) = dose do paciente (em mg). Dose do paciente (em mg) dividida por 100 mg/frasco = número de frascos para reconstituir. Se o número de frascos incluir uma fração, arredondar até o próximo número inteiro.

Exemplo: Peso do paciente (16 kg) x dose (20 mg/kg) = dose do paciente (320 mg). 320 mg divididos por 100 mg/frasco = 3,2 frascos; portanto, 4 frascos devem ser reconstituídos.

Exemplo: Peso do paciente (16 kg) x dose (40 mg/kg) = dose do paciente (640 mg).

640 mg divididos por 100 mg/frasco = 6,4 frascos; portanto, 7 frascos devem ser reconstituídos.

2. Remova o número necessário de frascos necessários para a infusão do refrigerador e reserve por, aproximadamente, 30 minutos para permitir que eles atinjam a temperatura ambiente.
3. Reconstitua cada frasco injetando lentamente 10,0 mL de água para injeção estéril em cada frasco. Cada frasco renderá 100 mg/10 mL (10 mg/mL). Evite um impacto violento da água para injeção sobre o pó e evite a formação de espuma na solução. Isso é realizado pela adição lenta da água para injeção pelo interior do frasco e não diretamente no pó liofilizado. Incline e misture cada frasco suavemente. Não inverta, gire ou agite o frasco. Evite qualquer introdução de ar na bolsa de infusão durante a diluição do produto.
4. Realize uma inspeção visual imediata do frasco reconstituído para material particulado e descoloração. Se após inspeção imediata forem observadas partículas ou se a solução estiver descolorida, não utilize. Deixar que a solução se dissolva.
5. A solução reconstituída deve ser diluída em dextrose 5% em água para uma concentração final de 0,5 mg/mL a 4 mg/mL. Consulte a Tabela 4 para o volume de infusão total recomendado com base no peso do paciente.
6. Retire lentamente o volume de solução reconstituída de cada frasco (calculado de acordo com o peso do paciente).
7. Adicione a solução reconstituída lentamente e diretamente na solução de dextrose 5%. Evite espumas ou agitação da bolsa de infusão. Evite a introdução de ar na bolsa de infusão.
8. Inverta suavemente ou massageie a bolsa de infusão para misturar. Não agite.
9. Recomenda-se o uso de um filtro de 0,2 µm de baixa ligação a proteína em linha para administrar o NEXVIAZYME. Depois que a infusão estiver completa, lave a linha intravenosa com bolsa de dextrose 5% em água.
10. Não infundir o NEXVIAZYME na mesma linha intravenosa com outros produtos.

Tabela 4 - Volumes de infusão intravenosa previstos para administração de NEXVIAZYME de acordo com o peso do paciente na Dose de 20 e 40 mg/kg (de peso corporal real)

Faixa de Peso do Paciente (kg)	Volume total de infusão para 20 mg/kg (mL)	Volume total de infusão para 40 mg/kg (mL)
1,25 a 5	50	50
5,1 a 10	50	100
10,1 a 20	100	200
20,1 a 30	150	300
30,1 a 35	200	400
35,1 a 50	250	500
50,1 a 60	300	600
60,1 a 100	500	1000
100,1 a 120	600	1200
120,1 a 140	700	1400
140,1 a 160	800	1600
160,1 a 180	900	1800
180,1 a 200	1000	2000

Posologia

Pacientes com doença de Pompe de início tardio (LOPD)

A dose recomendada de NEXVIAZYME é 20 mg/kg de peso corporal administrado em semanas alternadas (uma vez a cada 2 semanas).

Pacientes com doença de Pompe de início infantil (IOPD)

A dose recomendada de NEXVIAZYME é 40 mg/kg de peso corporal administrado em semanas alternadas (uma vez a cada 2 semanas).

Modo de administração

A infusão deve ser administrada incrementalmente conforme determinado pela resposta e conforto. A taxa de infusão inicial recomendada é de 1 mg/kg/hora. Se não houver sinais de reações associadas à infusão (RIs), aumente gradualmente a taxa de infusão a cada 30 minutos (vide Tabela 5).

Tabela 5 - Cronograma recomendado de taxa de infusão

Dose recomendada		Taxa de Infusão (mg/kg/hora)				Duração aproximada (horas)	
		Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4		
Processo de 4 etapas	20 mg/kg	1	3	5	7	4 a 5	
	40 mg/kg	1	3	5	7	7	
<p>Nota: No processo de 4 etapas para pacientes com dose recomendada de 20 mg/kg com peso corporal de 1,25 a 5 kg, a taxa máxima de infusão é de 4,8 mg/kg/hora.</p>							
Dose recomendada		Taxa de Infusão (mg/kg/hora)					Duração aproximada (horas)
		Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5	
Processo de 5 etapas	40 mg/kg	1	3	6	8	10	5
<p>Nota: No processo de 5 etapas para pacientes com dose recomendada de 40 mg/kg com peso corporal de 1,25 a 5 kg, a taxa máxima de infusão é de 9,6 mg/kg/hora.</p>							

Sinais vitais devem ser obtidos a cada passo, antes de aumentar a taxa de infusão. Os pacientes podem ser pré-tratados com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides para prevenir ou reduzir as reações alérgicas.

No caso de anafilaxia ou reação de hipersensibilidade grave ou reações associadas à infusão graves (RIs), interrompa imediatamente a administração de NEXVIAZYME e inicie o tratamento médico adequado. No caso de reações leves a moderadas de hipersensibilidade ou RIs, a taxa de infusão pode ser retardada ou temporariamente interrompida e/ou tratamento médico adequado iniciado (vide item 5. Advertências e Precauções).

Os sintomas podem persistir apesar da parada temporária da infusão; portanto, o médico responsável pelo tratamento deve esperar, pelo menos, 30 minutos para que os sintomas das reações se resolvam antes de decidir parar a infusão pelo restante do dia. Se os sintomas diminuírem, retome a taxa de infusão por 30 minutos pela metade da taxa, ou menos, da taxa em que as reações ocorreram, seguido por um aumento na taxa de infusão em 50% por 15 a 30 minutos. Se os sintomas não se repetirem, aumente a taxa de infusão para a taxa em que as reações ocorreram e considere continuar a aumentar a taxa de forma gradual até que a taxa máxima seja alcançada.

Infusão Domiciliar

A infusão de NEXVIAZYME em casa pode ser considerada para pacientes que estão tolerando bem suas infusões e não têm histórico de RIs moderadas ou graves. A decisão de iniciar a infusão em casa deve ser

tomada após avaliação e recomendação do médico responsável pelo tratamento. As comorbidades subjacentes do paciente e a capacidade de aderir aos requisitos de infusão domiciliar precisam ser levadas em conta ao avaliar o paciente para elegibilidade para receber infusão domiciliar. Os seguintes critérios devem ser considerados:

- O paciente não deve ter nenhuma condição coexistente em curso que, na opinião do médico, possa afetar a capacidade do paciente de tolerar a infusão.
- O paciente é considerado clinicamente estável. Uma avaliação abrangente deve ser concluída antes do início da infusão domiciliar.
- O paciente deve ter recebido infusões de NEXVIAZYME por vários meses em um hospital ou em centro de infusão apropriado com cuidados ambulatoriais. A documentação de um padrão de infusões bem toleradas sem RIs, ou RIs leves que foram controladas com pré-medicação, é um pré-requisito para o início da infusão domiciliar.
- O paciente deve ter um histórico de adesão ao esquema de infusão prescrito.
- Infraestrutura de infusão domiciliar, recursos e procedimentos, incluindo treinamento, devem ser estabelecidos e disponíveis para a equipe de infusão domiciliar. A equipe de infusão domiciliar deve estar disponível durante todas as infusões domiciliares e um tempo especificado após a infusão, dependendo da tolerância do paciente antes de iniciar a infusão domiciliar.

Se o paciente tiver reações adversas durante a infusão domiciliar, interrompa o processo de infusão imediatamente e inicie o tratamento médico adequado (vide item 5. Advertências e Precauções). Infusões subsequentes podem precisar ocorrer em um hospital ou em centro de infusão apropriado com cuidados ambulatoriais até que não ocorra tal reação adversa. A taxa de dose e infusão não deve ser alterada sem consultar o médico responsável.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte classificação de frequência do Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) é usada, quando aplicável:

Muito comum $\geq 10\%$; Comum ≥ 1 e $< 10\%$; Incomum $\geq 0,1$ e $< 1\%$;

Raro $\geq 0,01$ e $< 0,1\%$; Muito raro $< 0,01\%$; Não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Resumo do perfil de segurança

A análise de segurança agrupada de 4 estudos clínicos (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO e LTS13769/NEO-EXT) incluiu um total de 142 pacientes (118 adultos e 24 pacientes pediátricos (1 paciente pediátrico diretamente incluído no período de extensão aberto do Estudo 1)) tratados com NEXVIAZYME.

Reações adversas graves relatadas em pacientes tratados com NEXVIAZYME foram dor de cabeça, dispneia, desconforto respiratório, hipóxia, edema na língua, náusea, prurido, urticária, descoloração da pele, calafrios, desconforto no peito, pirexia, pressão arterial aumentada ou diminuída, temperatura corporal aumentada, aumento da frequência cardíaca e saturação de oxigênio diminuída.

Um total de 4 pacientes que receberam NEXVIAZYME em estudos clínicos descontinuou permanentemente o tratamento devido a reações adversas, incluindo 3 pacientes que descontinuaram o tratamento devido a uma reação adversa grave.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) mais frequentemente relatadas ($>5\%$) foram prurido, náusea, dor de cabeça, erupção cutânea, urticária, calafrios, fadiga e eritema.

RIs foram relatadas em 59 (39,4%) pacientes. RIs relatadas em mais de um paciente incluíram dificuldade respiratória, desconforto torácico, dispneia, tosse, diminuição da saturação de oxigênio, eritema, eritema palmar, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, prurido, urticária, placa cutânea, irritação da garganta, dispepsia, náuseas, vômitos, diarreia, inchaço dos lábios, língua inchada, hiperemia ocular, edema palpebral, edema facial, pressão arterial aumentada ou diminuída, taquicardia, dor de cabeça, tontura,

tremor, sensação de queimação, dor (incluindo dor nas extremidades, dor abdominal superior, dor orofaríngea e dor no flanco), sonolência, lentidão, fadiga, piroxia, doença semelhante à gripe, calafrios, rubor, sensação de calor ou frio, hiperidrose, cianose e palidez. A maioria das RIs foram avaliadas como leves a moderadas (vide item 5. Advertências e Precauções).

RAMs relatadas em, pelo menos, 2 pacientes ($\geq 1\%$) tratados com NEXVIAZYME na análise agrupada de estudos clínicos estão listadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Reações adversas ocorridas em pelo menos 2 pacientes ($\geq 1\%$) tratados com NEXVIAZYME na análise agrupada de estudos clínicos

Classes de Sistemas e Órgãos	Frequência	Pacientes com NEXVIAZYME (N = 142)	
		Termo Preferencial	Número de pacientes, n (%)
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Dor de cabeça	15 (10,6)
	Comum	Tontura	5 (3,5)
	Comum	Sonolência	4 (2,8)
	Comum	Tremor	3 (2,1)
	Comum	Sensação de calor	2 (1,4)
Distúrbios oculares	Comum	Hiperemia ocular	2 (1,4)
	Comum	Hiperemia conjuntival	2 (1,4)
	Comum	Prurido ocular	2 (1,4)
	Comum	Edema palpebral	2 (1,4)
Distúrbios cardíacos	Comum	Taquicardia	4 (2,8)
Distúrbios vasculares	Comum	Hipertensão	4 (2,8)
	Comum	Rubor	5 (3,5)
	Comum	Cianose	2 (1,4)
	Comum	Rubor quente	2 (1,4)
	Comum	Hipotensão	2 (1,4)
	Comum	Palidez	2 (1,4)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	Tosse	5 (3,5)
	Comum	Dispneia	5 (3,5)
	Comum	Desconforto respiratório	3 (2,1)
	Comum	Irritação na garganta	3 (2,1)
	Comum	Dor orofaríngea	2 (1,4)
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Náusea	17 (12,0)
	Comum	Diarreia	3 (2,1)
	Comum	Vômito	4 (2,8)
	Comum	Inchaço nos lábios	2 (1,4)
	Comum	Língua inchada	2 (1,4)
	Comum	Dor abdominal	2 (1,4)
	Comum	Dor abdominal superior	2 (1,4)
	Comum	Dispepsia	2 (1,4)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	Muito comum	Prurido	19 (13,4)
	Muito comum	Erupção cutânea	15 (10,6)
	Comum	Urticária	12 (8,5)
	Comum	Eritema	8 (5,6)
	Comum	Erupção cutânea eritematosa	4 (2,8)
	Comum	Hiperidrose	3 (2,1)
	Comum	Eritema palmar	2 (1,4)
	Comum	Erupção cutânea pruriginosa	2 (1,4)
	Comum	Placa cutânea	2 (1,4)
Distúrbios musculoesqueléticos e	Comum	Espasmos musculares	4 (2,8)

dos tecidos conjuntivos	Comum	Mialgia	4 (2,8)
	Comum	Dor nas extremidades	3 (2,1)
	Comum	Dor nos flancos	2 (1,4)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Fadiga	11 (7,7)
	Comum	Calafrios	11 (7,7)
	Comum	Pirexia	5 (3,5)
	Comum	Desconforto no peito	4 (2,8)
	Comum	Dor	3 (2,1)
	Comum	Doença semelhante à gripe	2 (1,4)
	Comum	Dor no local da infusão	2 (1,4)
	Comum	Astenia	2 (1,4)
	Comum	Edema facial	2 (1,4)
	Comum	Sensação de frio	2 (1,4)
	Comum	Sensação de calor	2 (1,4)
	Comum	Lentidão	2 (1,4)
Investigação	Comum	Aumento da pressão sanguínea	3 (2,1)
	Comum	Queda na saturação de oxigênio	2 (1,4)
	Comum	Aumento da temperatura corporal	2 (1,4)

Em um estudo comparativo, EFC14028/COMET, 100 pacientes com LOPD de 16 a 78 anos foram tratados com 20 mg/kg de NEXVIAZYME (n=51) ou 20 mg/kg de alfa- α -glucosidase (n=49). Durante o período duplo-cego controlado-ativo de 49 semanas, reações adversas graves foram relatadas em 2% dos pacientes tratados com NEXVIAZYME e 6,1% dos tratados com alfa- α -glucosidase. Um total de 4 pacientes que receberam alfa- α -glucosidase no estudo descontinuaram permanentemente o tratamento devido a reações adversas; nenhum dos pacientes do grupo NEXVIAZYME descontinuou permanentemente o tratamento. As RAMs mais frequentemente relatadas (>5%) em pacientes tratados com NEXVIAZYME foram dor de cabeça, náusea, prurido, urticária e fadiga.

RI foram relatadas em 25,5% dos pacientes tratados com NEXVIAZYME, em comparação com 32,7% dos pacientes tratados com alfa- α -glucosidase. As RIs emergentes do tratamento relatadas com mais frequência (>2 pacientes) no grupo alfa- α -glucosidase foram prurido e urticária, e, no grupo alfa- α -glucosidase foram náusea, prurido e rubor. (RIs graves foram relatadas em 2 pacientes tratados com alfa- α -glucosidase; não houve relatos de RIs graves em pacientes tratados com NEXVIAZYME.

As RAMs relatadas em pelo menos 2 pacientes ($\geq 2\%$) tratados com NEXVIAZYME no período controlado-ativo do estudo EFC14028/COMET estão listadas na Tabela 7. As reações adversas relatadas em outros estudos clínicos com pacientes com LOPD foram tontura, tosse, dispneia, eritema, espasmos musculares, mialgia, calafrios, desconforto no peito e dor.

Tabela 7 - Reações adversas relatadas em pelo menos 2 pacientes ($\geq 2\%$) tratados com NEXVIAZYME no estudo COMET

Classes de Sistemas e Órgãos	Termo Preferencial	NEXVIAZYME (n=51) N° de pacientes n (%)	alfa-α-glucosidase (N=49) N° de pacientes n (%)
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	3 (5,9)	6 (12,2)
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	3 (5,9)	5 (10,2)
	Diarreia	2 (3,9)	0 (0)
	Vômito	2 (3,9)	0 (0)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	Prurido	4 (7,8)	4 (8,2)
	Urticária	3 (5,9)	1 (2,0)

	Erupção cutânea	2 (3,9)	3 (6,1)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga	3 (5,9)	3 (6,1)

Fonte: EFC14028 (COMET); CSR 16.2.7.2.3

Os 95 pacientes que entraram no período de extensão aberto de EFC14028/COMET consistiram em 51 pacientes que continuaram o tratamento com NEXVIAZYME e 44 pacientes que mudaram de alfa-glicosidase para NEXVIAZYME. Durante o período de extensão aberto, reações adversas graves foram relatadas por 3 (5,8%) pacientes que continuaram o tratamento com NEXVIAZYME ao longo do estudo e por 3 (6,8%) pacientes que mudaram para NEXVIAZYME. As reações adversas relatadas com mais frequência (>5%) por pacientes que continuaram o tratamento com NEXVIAZYME ao longo do estudo foram náuseas, calafrios, eritema, prurido e urticária. As reações adversas relatadas com mais frequência (>5%) por pacientes que mudaram para NEXVIAZYME foram prurido, erupção cutânea, dor de cabeça, náusea, calafrios, fadiga e urticária.

RIs foram relatadas em 12 (23,5%) pacientes que continuaram o tratamento com NEXVIAZYME ao longo do estudo; as RIs relatadas em mais de 1 paciente foram náuseas, calafrios, piroxia, eritema, prurido, urticária, erupção cutânea e hiperemia ocular. RIs foram relatadas em 22 (50%) pacientes que mudaram para NEXVIAZYME; as RIs relatadas em mais de 1 paciente foram prurido, dor de cabeça, erupção cutânea, náusea, calafrios, fadiga, urticária, desconforto respiratório, sensação de frio, desconforto torácico, eritema, erupção cutânea eritematosa, placa cutânea, edema labial, língua inchada e sensação de queimação. O número de RIs em ambos os grupos diminuiu ao longo do tempo.

Nenhuma reação adversa ou RI foi relatada pelo paciente pediátrico adicional diretamente incluído no período de extensão aberto.

No estudo 2, ACT14132/mini-COMET, as reações adversas em pacientes com IOPD baseiam-se na exposição a 19 pacientes de 1 a 12 anos de idade. Reações adversas como erupção cutânea, urticária e prurido ocorreram em 4 pacientes. Não houve reações adversas graves no estudo. Não houve óbitos ou descontinuação do estudo como resultado de reações adversas.

Imunogenicidade

Assim como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. A detecção de formação de anticorpos depende da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade para anticorpos (incluindo anticorpo neutralizante) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manuseio das amostras, momento de coleta das amostras, medicações concomitantes e doença coexistentes. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos para o NEXVIAZYME nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou em outros produtos pode ser inexata.

A incidência de anticorpos anti-alfa-avalglicosidase (anticorpos anti-drogas, AAD) em pacientes tratados com NEXVIAZYME com doença de Pompe é mostrada na Tabela 8. O tempo médio para soroconversão foi de 8 semanas. Não foi observada nenhuma tendência clara do impacto de AAD na farmacocinética (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas). Uma tendência de diminuição da resposta farmacodinâmica medida pela variação percentual dos tetrassacarídeos de glicose urinária desde o início foi observada em pacientes com título de pico de AAD ≥ 12.800 .

Em pacientes adultos sem tratamento prévio, observou-se ocorrência de RIs tanto em pacientes AAD-positivos quanto em AAD-negativos. Observou-se aumento na incidência de reação de hipersensibilidade com títulos de AAD mais elevados (4/13, 31%) comparado ao título AAD mais baixo (2/14, 14%). Em pacientes adultos submetidos à terapia de substituição de enzimas (ERT), as ocorrências de RIs e hipersensibilidade foram maiores em pacientes que desenvolveram AAD emergente do tratamento em comparação com pacientes que foram AAD-negativos. Um (1) paciente sem tratamento prévio (AAD título de pico 3.200) e 2 pacientes com tratamento (AAD título de pico; 800 e 12.800, respectivamente) desenvolveram anafilaxias (Ver seção 5. Advertências e Precauções). As ocorrências de RIs foram semelhantes entre pacientes pediátricos com status positivo e negativo de AAD. Um paciente pediátrico com tratamento prévio desenvolveu anafilaxia (vide item 5. Advertências e Precauções).

No estudo clínico EFC14028/COMET, 81 de 96 (84,4%) pacientes desenvolveram AAD decorrente do tratamento. A maioria dos pacientes desenvolveu títulos de AAD na faixa de variação baixa a intermediária, com 7 pacientes relataram ter Títulos de Anticorpos Sustentados Elevados (HSAT) ao NEXVIAZYME. A avaliação da reatividade cruzada de AAD na semana 49 mostrou que pacientes geram anticorpos com reatividade cruzada à alfa-*glucosidase* e anticorpos específicos ao NEXVIAZYME foram detectados em 3 (5,9%) pacientes. Impacto variável na PK, PD e medidas de eficácia foram observados entre pacientes com títulos elevados, no entanto, na maioria dos pacientes não houve efeito clinicamente significativo de AAD na eficácia. (vide item 3. Características Farmacológicas).

Tabela 8 – Incidência de resposta AAD em pacientes com LOPD e IOPD

	NEXVIAZYME			
	Pacientes sem tratamento prévio AAD de alfa- <i>glucosidase</i> ^a	Pacientes com tratamento AAD de alfa- <i>glucosidase</i> ^b		
	Adultos 20 mg/kg em semanas alternadas (N=62) N (%)	Adultos 20 mg/kg em semanas alternadas (N=58) N (%)	Pediátricos 20 mg/kg em semanas alternadas (N=6) N (%)	Pediátricos 40 mg/kg em semanas alternadas (N=16) N (%)
AAD no período basal	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
AAD emergente do tratamento	59 (95,2)	36 (62,1)	1(16,6)	9 (56,3)
Anticorpo neutralizante				
Ambos os tipos de NA	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Atividade da enzima de inibição, apenas	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Inibição da captação da enzima, apenas	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5)

a Inclusão de dois pacientes pediátricos.

b Pacientes com tratamento receberam tratamento com alfa-*glucosidase* antes ou durante o estudo clínico dentro de um intervalo de 0,9-9,9 anos para pacientes adultos e 0,6-11,8 anos para pacientes pediátricos.

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 VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

RIs são mais prováveis de ocorrer com taxas de infusão mais altas (vide item 5. Advertências e Precauções). Em um estudo clínico, os pacientes pediátricos receberam doses de até 40 mg/kg de peso corporal em semanas alternadas.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.8326.0482
Farm. Resp. Ricardo Jonsson
CRF-SP: 40.796

Registrado e importado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ - 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Genzyme Ireland Limited - Waterford, Irlanda

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

IB091123



Atendimento ao consumidor
@ sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/12/2023.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/06/2022	4315777/22-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/02/2021	0461078/21-4	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de produto novo	13/12/2021	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
03/08/2022	4501267/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/08/2022	4501267/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/08/2022	VP: 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS

							INDICADA DESTE MEDICAMENTO?		
							VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
15/12/2022	5054528/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/12/2022	5054528/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/12/2022	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS

28/04/2023	0431727/23-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2023	0431727/23-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2023	VP: 8. Quais os males que esse medicamento pode me causar? VPS: 2. Resultados de Eficácia 9. Reações adversas	VP/VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	VPS: 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 9. Reações adversas	VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS