



**REPLAGAL<sup>®</sup>**  
(alfagalsidase)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

1 mg/mL

**REPLAGAL<sup>®</sup>**

alfagalsidase

**APRESENTAÇÃO**

Solução Injetável 1 mg/mL. Embalagem com 1 frasco-ampola com 3,5 mL.

**VIA INTRAVENOSA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 7 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Ingrediente ativo: cada mL de solução injetável contém 1,0 mg de alfagalsidase.

Excipientes: fosfato de sódio monobásico monoidratado, polissorbato 20, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

**1. INDICAÇÕES**

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

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Vide Propriedades Farmacodinâmicas.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Propriedades farmacodinâmicas**

A doença de Fabry é uma doença de armazenamento de glicoesfingolipídeos causado por atividade deficiente da enzima lisossômica  $\alpha$ -galactosidase A, resultando em acúmulo de globotriaosilceramida (também denominada Gb<sub>3</sub> ou CTH), o substrato glicoesfingolipídeo para esta enzima. A alfagalsidase catalisa a hidrólise de Gb<sub>3</sub>, clivando um resíduo galactose terminal da molécula. O tratamento com a enzima demonstrou reduzir o acúmulo de Gb<sub>3</sub> em muitos tipos de células, incluindo células endoteliais e parenquimatosas. A alfagalsidase 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 em 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 diminuição 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 com mais de 7 anos de idade, foi observada uma redução na dor após 9 e 12 meses de terapia com REPLAGAL, em comparação ao valor basal pré-tratamento. A redução na dor persistiu por 4 anos de terapia com REPLAGAL em 9 pacientes (em pacientes entre 7 e 18 anos).

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

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 insulina, 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 ( $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e com disfunção renal leve a moderada (TFG de 60 a  $<90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup>).

Em um segundo estudo, quinze pacientes com hipertrofia ventricular esquerda concluíram um estudo de 6 meses controlado por placebo e foram admitidos em um estudo de extensão. O tratamento com REPLAGAL resultou em redução de 11,5 g da massa ventricular esquerda, 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 ramo direito nos estudos realizados apresentaram reversão à normalidade após a terapia com REPLAGAL. Estudos abertos subsequentes demonstraram redução significativa na massa ventricular esquerda à ecocardiografia, em relação à basal, em pacientes de ambos os sexos com doença de Fabry, durante 24 a 36 meses de tratamento com REPLAGAL. 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 as classificações da *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 Gb<sub>3</sub>. 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 Gb<sub>3</sub> 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 Gb<sub>3</sub> de 40-50% após 6 meses de terapia com REPLAGAL 0,2 mg/kg, e esta redução persistiu após um total de 4 anos de tratamento em 11 pacientes.

Em pacientes pediátricos do sexo masculino com mais de 7 anos de idade e 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. Após um ano de tratamento com alfafalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas, as TFGs anormalmente altas reduziram de  $143,4 \pm 6,8$  para  $121,3 \pm 5,6$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> neste subgrupo, e essas TFGs se estabilizaram na faixa normal durante 4 anos de terapia com REPLAGAL 0,2 mg/kg, assim como as TFGs dos não-hiperfiltradores.

Em pacientes pediátricos do sexo masculino com mais de 7 anos de idade, a variação da frequência cardíaca foi anormal no valor basal e melhorou após 6 meses de tratamento com REPLAGAL de 15 meninos, e a melhora persistiu por 4 anos de terapia com REPLAGAL 0,2 mg/kg em um estudo aberto de extensão a longo prazo com 9 meninos. A massa do ventrículo esquerdo indexada para altura estava dentro da faixa normal para crianças (<39 g/m em meninos) no valor basal. Uma redução relativa de 11% na LVM média foi observada durante os 4,5 anos de tratamento. Em 5/6 crianças com mais de 7 anos de idade, a massa do ventrículo esquerdo indexada para altura estava limítrofe ou dentro da faixa elevada (>95%, 39 g/m em meninos) no valor basal. Valores LVMI para as 5 crianças caíram dentro da normalidade depois de iniciado o tratamento.

Para pacientes entre 0 e 7 anos de idade, dados limitados não indicaram questões específicas de segurança.

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 não foram essencialmente 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  $108 \pm 17$  minutos em homens, em comparação a  $89 \pm 28$  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 Gb<sub>3</sub> são mais ou menos comparáveis entre adolescentes e crianças menores (ver: 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 de biópsias hepáticas pré e pós-dose em homens com a 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.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

**Este medicamento é contraindicado para menores de 7 anos.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Reações idiossincrásicas relacionadas à infusão**

Em estudos clínicos, 13,7% dos pacientes tratados com REPLAGAL apresentaram reações idiossincrásicas relacionadas à infusão. Quatro de 17 (23,5%) pacientes pediátricos com mais de 7 anos de idade incluídos em ensaios clínicos sofreram no mínimo uma reação adversa de infusão em um período de mais de 4,5 anos de tratamento (duração média de aproximadamente 4 anos). Três de 8 (37,5%) pacientes pediátricos com mais de 7 anos de idade sofreram no mínimo uma reação adversa relacionada à infusão ao longo de um tempo médio de observação de 4,2 anos. 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, cefaleia, náusea, pirexia, calor e fadiga. Reações sérias à infusão foram relatadas incomumente, os sintomas relatados incluem pirexia, tremores, taquicardia, urticária, náusea/vômito, edema angioneurótico com estreitamento de garganta, estridor laríngeo e edema de língua. Outros sintomas relacionados à infusão podem incluir tontura e hiperidrose. Uma revisão dos eventos cardíacos mostrou que reações à infusão podem estar associadas a eventos cardíacos desencadeados por estresse hemodinâmico em pacientes com manifestações cardíacas pré-existentes relacionadas à doença de Fabry. 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 apropriadas 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. Reações leves e temporárias podem não necessitar de tratamento médico ou descontinuação da infusão. Além disso, a pré-medicação oral ou intravenosa 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 de hipersensibilidade**

Reações de hipersensibilidade foram relatadas. 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 contra a proteína**

Assim como todos os produtos farmacêuticos proteicos, os pacientes poderão desenvolver anticorpos 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%) em pacientes pediátricos 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. Em

pacientes pediátricos com mais de 7 anos de idade, 1/16 pacientes do sexo masculino eram positivos para anticorpos IgG anti-alfagalsidase durante o estudo. Nenhum aumento aparente da incidência de efeitos adversos foi observado para este paciente. Em pacientes pediátricos com menos de 7 anos de idade, 0/7 pacientes do sexo masculino eram positivos para anticorpos IgG anti-alfagalsidase. Achados de anticorpos IgE em níveis limítrofes, não associados com anafilaxia, foram observados em estudos clínicos em um número bastante limitado de pacientes.

### **Gravidez (Categoria B) e Lactação**

Existem informações muito limitadas sobre mulheres grávidas que utilizaram REPLAGAL. Estudos em animais não indicam efeitos deletérios diretos ou indiretos em relação à gestação ou desenvolvimento embrionário/fetal, quando expostos 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.

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

### **Pacientes geriátricos**

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

### **Pacientes pediátricos**

A experiência em crianças é limitada. Nenhum regime de dose em crianças de 0-6 anos de idade pode atualmente ser recomendado, uma vez que a segurança e a eficácia ainda não foram suficientemente estabelecidas. Em estudos clínicos em crianças e jovens entre 7 e 18 anos, que receberam REPLAGAL 0,2 mg/kg a cada duas semanas, não foram observados achados inesperados de segurança. Os dados clínicos são limitados e, atualmente, não permitem a recomendação de um regime de dose ideal nesta população (ver: Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

### **Pacientes com insuficiência hepática**

Não foram realizados estudos em pacientes com comprometimento hepático.

### **Pacientes com insuficiência renal**

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

A presença de lesão renal extensa (TFG <60 mL/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.

---

### **Capacidade de dirigir e operar máquinas**

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

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

Uma vez que a  $\alpha$ -galactosidase A é uma enzima, seria uma candidata 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.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz. Mantenha o produto em sua embalagem secundária até o momento da utilização.

Prazo de validade: REPLAGAL, solução injetável, tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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.**

**Após o preparo, o medicamento poderá ser administrado em até 24 horas, quando armazenado de 2°C a 8°C.**

Para reduzir o potencial risco microbiológico, REPLAGAL diluído em solução salina deve ser utilizado o quanto antes após a diluição, uma vez que o produto não contém conservantes. No entanto, quando preparado sob condições assépticas, o produto diluído pode ser armazenado por 24 horas de 2°C a 8°C.

**Aparência:** o concentrado para infusão é uma solução clara e incolor.

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

Não utilize REPLAGAL caso perceba alteração da cor ou partículas estranhas presentes.

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

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

#### **MODO DE PREPARAR**

- 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 após a 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 PREPARAR”.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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 lista abaixo contém reações adversas ao medicamento relatadas para os 344 pacientes tratados com REPLAGAL em estudos clínicos, incluindo 21 pacientes com histórico de doença renal em estágio terminal, 30 pacientes pediátricos ( $\leq 18$  anos) e 98 pacientes do sexo feminino, e as reações provenientes de relatos pós-comercialização.

As reações adversas mais comuns observadas em estudos clínicos (ocorrendo em ao menos 10% dos pacientes) foram cefaleia, náusea, fadiga, diarreia, tosse, vômitos, tontura, artralgia, dor nas costas, pirexia, nasofaringite, parestesia, dor abdominal, dispneia, dor nos membros, dor no peito, palpitações, dor, mialgia, hipoestesia, faringite, astenia, calafrios, dor neuropática, erupção cutânea, edema periférico, zumbidos e tremores. As informações são apresentadas por classe de sistemas e órgãos e frequência (muito comuns  $\geq 1/10$ ; comuns  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; incomuns  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). As reações adversas classificadas como incidências “desconhecidas” são provenientes de relatos espontâneos pós-comercialização e estão mostradas em *itálico*.

### **Distúrbios metabólicos e nutricionais**

Muito Comum: edema periférico

**Distúrbios do sistema nervoso**

Muito comuns: cefaleia, tontura, dor neuropática, tremor, hipoestesia, parestesia

Comuns: disgeusia, hipersônia

Incomum: parosmia

**Distúrbios do sistema imune**

Comum: hipersensibilidade

Incomum: reação anafilática

**Distúrbios oculares**

Comum: aumento do lacrimejamento

**Distúrbios de ouvido e labirinto**

Muito comum: zumbido

Comum: piora do zumbido

**Distúrbios cardíacos**

Muito comum: palpitações

Comuns: *fibrilação atrial*<sup>§</sup>, taquicardia

Incomum: *taquiarritmia*<sup>§</sup>

Desconhecidas\*\*: *insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, extra-sístole ventricular*<sup>§</sup>

**Distúrbios vasculares**

Comuns: hipertensão, *hipotensão*, calor

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

Muito comuns: dispneia, tosse, nasofaringite, faringite

Comuns: aperto na garganta, rouquidão, rinorreia

Incomum: aumento da secreção faríngea

**Distúrbios gastrointestinais**

Muito comuns: vômito, diarreia, dor abdominal, náusea

Comum: desconforto abdominal

**Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo**

---

Muito comum: erupção cutânea

Comuns: urticária, eritema, prurido, acne, *hiperidrose*

Incomuns: edema angioneurótico, livedo reticularis

### **Distúrbios músculo-esqueléticos e de tecido conjuntivo**

Muito comuns: artralgia, dor em membros, mialgia, dor lombar

Comuns: edema periférico, edema articular, desconforto músculo-esquelético

Incomum: sensação de peso

### **Distúrbios gerais e condições do local de administração**

Muito comuns: dor torácica, tremores, pirexia, dor, astenia e fadiga

Comuns: aperto no peito, piora da fadiga, sensação de calor, sensação de frio, quadro semelhante à gripe, desconforto, mal estar

Incomum: erupção cutânea no local de injeção

### **Em investigação:**

Incomuns: redução da saturação de oxigênio, redução do reflexo corneano

\*\*A incidência das reações adversas identificadas em relatos de pós-comercialização são “Desconhecidas”.

§Fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, taquiarritmias e extra-sístoles ventriculares foram reportadas como reações adversas de infusão em pacientes com Doença de Fabry envolvendo estruturas cardíacas.

Ver também Seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

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 em 24 pacientes pediátricos (crianças e adolescentes de 7 a 17 anos) foram, de modo geral, semelhantes às relatadas em adultos. Entretanto, houve reações relacionadas à infusão (pirexia, dispneia, dor torácica) e exacerbação da dor de modo mais frequente.

Reações relacionadas à infusão de relatos pós-comercialização (ver também seção “5. Advertências e Precauções”) podem incluir eventos cardíacos como arritmias cardíacas (fibrilação atrial, extrassístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca em pacientes com doença de Fabry envolvendo as estruturas cardíacas.

As reações mais comuns relacionadas à infusão foram leves e incluem rigidez, pirexia, rubor, dor de cabeça, náusea, dispneia, tremor e prurido. Sintomas relacionados à infusão podem incluir vertigem, hiperidrose, hipotensão, tosse, vômito e fadiga. Hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foi reportada.

---

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

Não houve casos de superdose relatados.

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

---

MS - 1.0639.0284

Farm. Resp.: Alex Bernacchi, CRF-SP 33.461

**Importado por:**

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.

Jaguariúna -SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

**SAC 0800-7710345**

**Fabricado e embalado (emb.primária) por:**

Cangene Biopharma LLC

Baltimore, Estados Unidos da América

ou por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen, Alemanha

Vide cartucho para confirmar o local de fabricação.

**Embalado (emb. secundária) por:**

DHL Supply Chain (Netherlands) B.V.

Wijchen, Holanda

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS\***

\* A administração deste medicamento é permitida apenas em hospitais, clínicas, ambulatórios, serviços de atenção domiciliar e outros estabelecimentos de assistência à saúde, exceto farmácias e drogarias, sob supervisão de profissional de saúde.



REP\_0819\_0224\_VPS

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/02/2024	XXXXXXXX/X X-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/02/2024	XXXXXXXX/X X-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/02/2024	- Dizeres legais	VPS	1 mg/mL
30/06/2023	0673528/23-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/06/2023	0673528/23-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/06/2023	- Dizeres legais	VPS	1 mg/mL
02/09/2022	4645401/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/05/2021	1846985/21-0	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	10/02/2022	- Dizeres legais	VPS	1 mg/mL
26/01/2021	0340232/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	06/08/2020	2614068/20-3	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/09/2020	- Dizeres legais - Reações Adversas	VPS	1 mg/mL
13/12/2019	3446527/19-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	13/12/2019	3446527/19-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	13/12/2019	Não houve alteração	VPS	1 mg/mL
26/09/2019	2268062/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	26/09/2019	2268062/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	26/09/2019	- Reações adversas	VPS	1 mg/mL
16/04/2018	0294197/18-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	16/04/2018	0294197/18-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	16/04/2018	- Dizeres legais	VPS	1 mg/mL
09/03/2017	0376165/17-7	10456 - PRODUTO	09/03/2017	0376165/17-7	10456 - PRODUTO	09/03/2017	- Identificação do produto	VPS	1 mg/mL

		BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60			BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60		- Reações adversas - Dizeres legais		
07/10/2014	0891111/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	07/10/2014	0891111/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	07/10/2014	- Dizeres legais	VPS	1 mg/mL
24/06/2014	0494160/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	24/06/2014	0494160/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	24/06/2014	- Precauções e advertências - Reações adversas	VPS	1 mg/mL
18/11/2013	0965147/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/11/2013	0965147/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/11/2013	N/A	VPS	1 mg/mL



**REPLAGAL<sup>®</sup>**  
(alfagalsidase)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

1 mg/mL

Apresentação institucional

---

**REPLAGAL<sup>®</sup>**

alfagalsidase

**APRESENTAÇÃO**

Solução Injetável 1 mg/mL. Embalagem com 1 frasco-ampola com 3,5 mL.

**VIA INTRAVENOSA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 7 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Ingrediente ativo: cada mL de solução injetável contém 1,0 mg de alfagalsidase.

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

**1. INDICAÇÕES**

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

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Vide Propriedades Farmacodinâmicas.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Propriedades farmacodinâmicas**

A doença de Fabry é uma doença de armazenamento de glicoesfingolipídeos causado por atividade deficiente da enzima lisossômica  $\alpha$ -galactosidase A, resultando em acúmulo de globotriaosilceramida (também denominada Gb<sub>3</sub> ou CTH), o substrato glicoesfingolipídeo para esta enzima. A alfagalsidase catalisa a hidrólise de Gb<sub>3</sub>, clivando um resíduo galactose terminal da molécula. O tratamento com a enzima demonstrou reduzir o acúmulo de Gb<sub>3</sub> em muitos tipos de células, incluindo células endoteliais e parenquimatosas. A alfagalsidase 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 em 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 diminuição 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 com mais de 7 anos de idade, foi observada uma redução na dor após 9 e 12 meses de terapia com REPLAGAL, em comparação ao valor basal pré-tratamento. A redução na dor persistiu por 4 anos de terapia com REPLAGAL em 9 pacientes (em pacientes entre 7 e 18 anos).

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

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 insulina, 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 ( $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e com disfunção renal leve a moderada (TFG de 60 a  $<90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup>).

Em um segundo estudo, quinze pacientes com hipertrofia ventricular esquerda concluíram um estudo de 6 meses controlado por placebo e foram admitidos em um estudo de extensão. O tratamento com REPLAGAL resultou em redução de 11,5 g da massa ventricular esquerda, 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 ramo direito nos estudos realizados apresentaram reversão à normalidade após a terapia com REPLAGAL. Estudos abertos subsequentes demonstraram redução significativa na massa ventricular esquerda à ecocardiografia, em relação à basal, em pacientes de ambos os sexos com doença de Fabry, durante 24 a 36 meses de tratamento com REPLAGAL. 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 as classificações da *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 Gb<sub>3</sub>. 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 Gb<sub>3</sub> 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 Gb<sub>3</sub> de 40-50% após 6 meses de terapia com REPLAGAL 0,2 mg/kg, e esta redução persistiu após um total de 4 anos de tratamento em 11 pacientes.

Em pacientes pediátricos do sexo masculino com mais de 7 anos de idade e 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. Após um ano de tratamento com alfafalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas, as TFGs anormalmente altas reduziram de  $143,4 \pm 6,8$  para  $121,3 \pm 5,6$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> neste subgrupo, e essas TFGs se estabilizaram na faixa normal durante 4 anos de terapia com REPLAGAL 0,2 mg/kg, assim como as TFGs dos não-hiperfiltradores.

Em pacientes pediátricos do sexo masculino com mais de 7 anos de idade, a variação da frequência cardíaca foi anormal no valor basal e melhorou após 6 meses de tratamento com REPLAGAL de 15 meninos, e a melhora persistiu por 4 anos de terapia com REPLAGAL 0,2 mg/kg em um estudo aberto de extensão a longo prazo com 9 meninos. A massa do ventrículo esquerdo indexada para altura estava dentro da faixa normal para crianças (<39 g/m em meninos) no valor basal. Uma redução relativa de 11% na LVM média foi observada durante os 4,5 anos de tratamento. Em 5/6 crianças com mais de 7 anos de idade, a massa do ventrículo esquerdo indexada para altura estava limítrofe ou dentro da faixa elevada (>95%, 39 g/m em meninos) no valor basal. Valores LVMI para as 5 crianças caíram dentro da normalidade depois de iniciado o tratamento.

Para pacientes entre 0 e 7 anos de idade, dados limitados não indicaram questões específicas de segurança.

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 não foram essencialmente 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  $108 \pm 17$  minutos em homens, em comparação a  $89 \pm 28$  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 Gb<sub>3</sub> são mais ou menos comparáveis entre adolescentes e crianças menores (ver: 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 de biópsias hepáticas pré e pós-dose em homens com a 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.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

**Este medicamento é contraindicado para menores de 7 anos.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Reações idiossincrásicas relacionadas à infusão**

Em estudos clínicos, 13,7% dos pacientes tratados com REPLAGAL apresentaram reações idiossincrásicas relacionadas à infusão. Quatro de 17 (23,5%) pacientes pediátricos com mais de 7 anos de idade incluídos em ensaios clínicos sofreram no mínimo uma reação adversa de infusão em um período de mais de 4,5 anos de tratamento (duração média de aproximadamente 4 anos). Três de 8 (37,5%) pacientes pediátricos com mais de 7 anos de idade sofreram no mínimo uma reação adversa relacionada à infusão ao longo de um tempo médio de observação de 4,2 anos. 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, cefaleia, náusea, pirexia, calor e fadiga. Reações sérias à infusão foram relatadas incomumente, os sintomas relatados incluem pirexia, tremores, taquicardia, urticária, náusea/vômito, edema angioneurótico com estreitamento de garganta, estridor laríngeo e edema de língua. Outros sintomas relacionados à infusão podem incluir tontura e hiperidrose. Uma revisão dos eventos cardíacos mostrou que reações à infusão podem estar associadas a eventos cardíacos desencadeados por estresse hemodinâmico em pacientes com manifestações cardíacas pré-existentes relacionadas à doença de Fabry. 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 apropriadas 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. Reações leves e temporárias podem não necessitar de tratamento médico ou descontinuação da infusão. Além disso, a pré-medicação oral ou intravenosa 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 de hipersensibilidade**

Reações de hipersensibilidade foram relatadas. 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 contra a proteína**

Assim como todos os produtos farmacêuticos proteicos, os pacientes poderão desenvolver anticorpos 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%) em pacientes pediátricos 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. Em pacientes pediátricos com mais de 7 anos de idade, 1/16 pacientes do sexo masculino eram positivos para anticorpos

IgG anti-alfagalsidase durante o estudo. Nenhum aumento aparente da incidência de efeitos adversos foi observado para este paciente. Em pacientes pediátricos com menos de 7 anos de idade, 0/7 pacientes do sexo masculino eram positivos para anticorpos IgG anti-alfagalsidase. Achados de anticorpos IgE em níveis limítrofes, não associados com anafilaxia, foram observados em estudos clínicos em um número bastante limitado de pacientes.

### **Gravidez (Categoria B) e Lactação**

Existem informações muito limitadas sobre mulheres grávidas que utilizaram REPLAGAL. Estudos em animais não indicam efeitos deletérios diretos ou indiretos em relação à gestação ou desenvolvimento embrionário/fetal, quando expostos 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.

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

### **Pacientes geriátricos**

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

### **Pacientes pediátricos**

A experiência em crianças é limitada. Nenhum regime de dose em crianças de 0-6 anos de idade pode atualmente ser recomendado, uma vez que a segurança e a eficácia ainda não foram suficientemente estabelecidas. Em estudos clínicos em crianças e jovens entre 7 e 18 anos, que receberam REPLAGAL 0,2 mg/kg a cada duas semanas, não foram observados achados inesperados de segurança. Os dados clínicos são limitados e, atualmente, não permitem a recomendação de um regime de dose ideal nesta população (ver: Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

### **Pacientes com insuficiência hepática**

Não foram realizados estudos em pacientes com comprometimento hepático.

### **Pacientes com insuficiência renal**

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

A presença de lesão renal extensa (TFG <60 mL/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.

### **Capacidade de dirigir e operar máquinas**

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Uma vez que a  $\alpha$ -galactosidase A é uma enzima, seria uma candidata 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.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz. Mantenha o produto em sua embalagem secundária até o momento da utilização.

Prazo de validade: REPLAGAL, solução injetável, tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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.**

**Após o preparo, o medicamento poderá ser administrado em até 24 horas, quando armazenado de 2°C a 8°C.**

Para reduzir o potencial risco microbiológico, REPLAGAL diluído em solução salina deve ser utilizado o quanto antes após a diluição, uma vez que o produto não contém conservantes. No entanto, quando preparado sob condições assépticas, o produto diluído pode ser armazenado por 24 horas de 2°C a 8°C.

**Aparência:** o concentrado para infusão é uma solução clara e incolor.

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

Não utilize REPLAGAL caso perceba alteração da cor ou partículas estranhas presentes.

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### MODO DE PREPARAR

- 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 após a 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 PREPARAR”.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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 lista abaixo contém reações adversas ao medicamento relatadas para os 344 pacientes tratados com REPLAGAL em estudos clínicos, incluindo 21 pacientes com histórico de doença renal em estágio terminal, 30 pacientes pediátricos ( $\leq 18$  anos) e 98 pacientes do sexo feminino, e as reações provenientes de relatos pós-comercialização.

As reações adversas mais comuns observadas em estudos clínicos (ocorrendo em ao menos 10% dos pacientes) foram cefaleia, náusea, fadiga, diarreia, tosse, vômitos, tontura, artralgia, dor nas costas, pirexia, nasofaringite, parestesia, dor abdominal, dispneia, dor nos membros, dor no peito, palpitações, dor, mialgia, hipoestesia, faringite, astenia, calafrios, dor neuropática, erupção cutânea, edema periférico, zumbidos e tremores. As informações são apresentadas por classe de sistemas e órgãos e frequência (muito comuns  $\geq 1/10$ ; comuns  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; incomuns  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). As reações adversas classificadas como incidências “desconhecidas” são provenientes de relatos espontâneos pós-comercialização e estão mostradas em *itálico*.

### **Distúrbios metabólicos e nutricionais**

Muito Comum: edema periférico

### **Distúrbios do sistema nervoso**

Muito comuns: cefaleia, tontura, dor neuropática, tremor, hipoestesia, parestesia

Comuns: disgeusia, hipersônia

Incomum: parosmia

#### **Distúrbios do sistema imune**

Comum: hipersensibilidade

Incomum: reação anafilática

#### **Distúrbios oculares**

Comum: aumento do lacrimejamento

#### **Distúrbios de ouvido e labirinto**

Muito comum: zumbido

Comum: piora do zumbido

#### **Distúrbios cardíacos**

Muito comum: palpitações

Comuns: *fibrilação atrial* §, taquicardia

Incomum: *taquiarritmia* §

Desconhecidas\*\*: *insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, extra-sístole ventricular* §

#### **Distúrbios vasculares**

Comuns: hipertensão, *hipotensão*, calor

#### **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

Muito comuns: dispneia, tosse, nasofaringite, faringite

Comuns: aperto na garganta, rouquidão, rinorreia

Incomum: aumento da secreção faríngea

#### **Distúrbios gastrointestinais**

Muito comuns: vômito, diarreia, dor abdominal, náusea

Comum: desconforto abdominal

#### **Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo**

Muito comum: erupção cutânea

Comuns: urticária, eritema, prurido, acne, *hiperidrose*

Incomuns: edema angioneurótico, livedo reticularis



### **Distúrbios músculo-esqueléticos e de tecido conjuntivo**

Muito comuns: artralgia, dor em membros, mialgia, dor lombar

Comuns: edema periférico, edema articular, desconforto músculo-esquelético

Incomum: sensação de peso

### **Distúrbios gerais e condições do local de administração**

Muito comuns: dor torácica, tremores, pirexia, dor, astenia e fadiga

Comuns: aperto no peito, piora da fadiga, sensação de calor, sensação de frio, quadro semelhante à gripe, desconforto, mal estar

Incomum: erupção cutânea no local de injeção

### **Em investigação:**

Incomuns: redução da saturação de oxigênio, redução do reflexo corneano

\*\*A incidência das reações adversas identificadas em relatos de pós-comercialização são “Desconhecidas”.

§Fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, taquiarritmias e extra-sístoles ventriculares foram reportadas como reações adversas de infusão em pacientes com Doença de Fabry envolvendo estruturas cardíacas.

Ver também Seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

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 em 24 pacientes pediátricos (crianças e adolescentes de 7 a 17 anos) foram, de modo geral, semelhantes às relatadas em adultos. Entretanto, houve reações relacionadas à infusão (pirexia, dispneia, dor torácica) e exacerbação da dor de modo mais frequente.

Reações relacionadas à infusão de relatos pós-comercialização (ver também seção “5. Advertências e Precauções”) podem incluir eventos cardíacos como arritmias cardíacas (fibrilação atrial, extrassístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca em pacientes com doença de Fabry envolvendo as estruturas cardíacas.

As reações mais comuns relacionadas à infusão foram leves e incluem rigidez, pirexia, rubor, dor de cabeça, náusea, dispneia, tremor e prurido. Sintomas relacionados à infusão podem incluir vertigem, hiperidrose, hipotensão, tosse, vômito e fadiga. Hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foi reportada.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

Não houve casos de superdose relatados.

---

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

---

MS - 1.0639.0284

Farm. Resp.: Alex Bernacchi, CRF-SP 33.461

**Importado por:**

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.

Jaguariúna -SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

**SAC 0800-7710345**

**Fabricado e embalado (emb.primária) por:**

Cangene Biopharma LLC

Baltimore, Estados Unidos da América

ou por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen, Alemanha

Vide cartucho para confirmar o local de fabricação.

**Embalado (emb. secundária) por:**

DHL Supply Chain (Netherlands) B.V.

Wijchen, Holanda

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS\***

\* A administração deste medicamento é permitida apenas em hospitais, clínicas, ambulatórios, serviços de atenção domiciliar e outros estabelecimentos de assistência à saúde, exceto farmácias e drogarias, sob supervisão de profissional de saúde.



REP\_0819\_0224\_VPS\_MS

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/02/2024	XXXXXXXX/X X-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/05/2023	0557771/23-3	10301 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de rotulagem - Nova destinação	30/01/2024	- Dizeres legais	VPS	1 mg/mL