

REPLAGAL*

alfagalsidase

*marca depositada

Concentrado para solução para infusão

Uso Intravenoso

APRESENTAÇÃO

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

USO PEDIÁTRICO E ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 1,0 mg de alfagalsidase.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

A doença de Fabry é um distúrbio hereditário causado pela atividade deficiente da enzima α -galactosidase A. Esta deficiência compromete a degradação normal dos glicosfingolípídeos de membrana, causando acúmulo de glicosfingolípídeos neutros (um tipo de gordura), incluindo ceramida trihexosídeo (CTH) ou globotriaosilceramida (Gb₃). Assim, ocorre aos poucos o acúmulo de Gb₃ nos vasos sanguíneos, rins, coração e sistema nervoso, podendo causar insuficiência renal (o rim não funciona adequadamente), hipertrofia cardíaca (aumento do coração) e dor neuropática debilitante (dor causada por alteração no sistema nervoso).

REPLAGAL é utilizado para tratamento da doença de Fabry, sendo utilizado para repor a enzima α -galactosidase A que não funciona adequadamente no seu corpo.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

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

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Não é recomendado que você use REPLAGAL se você tiver alergia (for hipersensível) à alfagalsidase ou a qualquer um dos componentes da fórmula (que estão descritos no item "COMPOSIÇÃO").

Precauções e Advertências

Nos estudos clínicos, 13,7% dos pacientes tratados com REPLAGAL tiveram reações durante ou após uma infusão (administração na veia) de REPLAGAL. A maior parte das reações foi leve. Os sintomas mais comuns foram calafrios, dor de cabeça, náusea, febre, rubor facial (vermelhidão no rosto) e cansaço. Estas reações ocorreram geralmente pela primeira vez 2 a 4 meses após o início do tratamento, diminuindo com o passar do tempo. Entretanto, também foram relatadas reações tardias (após 1 ano).

Reações mais sérias com febre, calafrios, frequência cardíaca aumentada (coração batendo mais rápido), urticária (lesões na pele), vômito, edema de glote e língua (língua e garganta inchadas) causando dificuldade para deglutir (engolir) e respirar foram relatadas, mas com pouca frequência. Pode ocorrer também pressão baixa.

Você ainda pode receber terapia com REPLAGAL mesmo ocorrendo esses sinais e sintomas, dependendo da avaliação do seu médico.

Caso tenha alguma reação após a administração de REPLAGAL, você deverá avisar seu médico imediatamente.

Caso você tenha algum desses sintomas durante sua infusão, seu médico poderá:

- interromper a infusão temporariamente (5–10 minutos) até os sintomas desaparecerem e então recomeçar a infusão.
- tratar os sintomas com outros medicamentos (antihistamínicos ou corticosteróides).

É possível que o tratamento com REPLAGAL faça com que seu corpo produza anticorpos. Isto não impedirá que REPLAGAL aja e os anticorpos poderão desaparecer com o tempo.

Se reações alérgicas graves (do tipo anafilático) ocorrerem, você deve parar de usar REPLAGAL imediatamente, e um tratamento adequado para as reações terá que ser iniciado por seu médico.

Interações medicamentosas

Você não deve utilizar Replagal juntamente com cloroquina, amiodarona, benoquina ou gentamicina. Essas substâncias podem inibir a atividade da enzima α -galactosidase dentro das células.

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

Há poucas chances de interações com alimentos ou bebidas.

Uso pediátrico

A experiência em crianças é limitada. Nenhum regime de administração pode ser recomendado para crianças de 0 a 6 anos, já que a segurança e a eficácia não foram suficientemente estabelecidas ainda. Os dados clínicos em crianças (7-18 anos) são limitados e atualmente não permitem a recomendação de um regime de dose ideal. Este regime de dose é sugerido para crianças entre 7-18 anos de idade, já que não foram observados achados inesperados de segurança no estudo de 6 meses de duração com REPLAGAL administrado na dose de 0,2 mg/kg em crianças entre 7 e 18 anos.

Dirigir e operar máquinas

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

Gravidez (Categoria B) e amamentação

Existem informações muito limitadas sobre grávidas que utilizaram REPLAGAL. Estudos em animais não indicam efeitos adversos perigosos diretos ou indiretos na gravidez e desenvolvimento do embrião/feto quando expostos durante a formação dos órgãos.

Não se sabe se REPLAGAL é liberado no leite materno humano. Não utilize REPLAGAL durante a amamentação sem que seu médico permita. Informe seu médico se estiver amamentando ou se amamentará durante o uso deste medicamento.

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.

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

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

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

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

MODO DE USO

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

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

Posologia

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

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

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

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

Como todos os medicamentos, REPLAGAL poderá causar efeitos colaterais, mas nem todos os pacientes apresentam esses efeitos.

A maior parte dos efeitos colaterais é leve ou moderada. Aproximadamente 1 de 7 pacientes poderá apresentar reação durante ou após uma infusão de REPLAGAL. Estes efeitos incluem calafrios, dor de cabeça, náusea, febre, rubor facial (vermelhidão no rosto), desconforto ou dor generalizada e cansaço. Pode ocorrer também pressão baixa. Alguns efeitos poderão ser sérios e precisar de tratamento.

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

- Inchaço nas mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, podendo causar dificuldade para deglutir (engolir) ou respirar
- Febre alta
- Urticária (lesões na pele)

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

- Sinais de infecção
- Falta de ar.
- Alterações nos seus batimentos cardíacos (por exemplo, batimentos mais rápidos)
- Dor ou sensibilidade no peito, músculo ou articulações
- Tontura
- Prurido (coceira) ou lesão na pele

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

- Formigamento, dormência ou dor nos dedos das mãos ou dos pés, alteração no sabor dos alimentos, lacrimejamento, ruídos nos ouvidos, perda de equilíbrio, tremores, sono prolongado
- Palpitações (alteração nos batimentos do coração), aumento da frequência cardíaca (do coração), aumento da pressão arterial
- Tosse, aperto no peito, rouquidão, dor ou aperto na garganta, secreções espessas na garganta, coriza (nariz escorrendo)
- Vômito, dor/desconforto abdominal (na barriga), diarreia
- Acne (espinhas), pele vermelha, com prurido (coceira) ou manchas, alteração na pele no local de infusão
- Dor nas costas ou nos membros (braços ou pernas), inchaço das extremidades (mãos ou pés) ou articulações
- Sensação de frio ou calor, dor/desconforto geral, sintomas gripais, mal-estar

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

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

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não há experiência de superdose com REPLAGAL.

Contate seu médico caso tenha perdido uma infusão de REPLAGAL.

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

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Não utilizar REPLAGAL após o vencimento do medicamento.

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

Após a diluição, 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.

Não utilize REPLAGAL caso perceba que a cor está diferente ou que há partículas estranhas.

Os medicamentos não deverão ser descartados na rede de esgoto ou lixo doméstico. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico como descartar medicamentos que não são mais utilizados. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A doença de Fabry é uma doença de armazenamento de glicosíngolípídeos causado por atividade deficiente da enzima lisossômica α -galactosidase A, resultando em acúmulo de globotriaosilceramida (também denominada Gb₃ ou CTH), o substrato glicosíngolípídeo para esta enzima. A alfagalsidase catalisa a hidrólise de Gb₃, clivando um resíduo galactose terminal da molécula. O tratamento com a enzima demonstrou reduzir o acúmulo de Gb₃ em muitos tipos de células, incluindo células endoteliais e parenquimatosas. A 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 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 inulina, em $8,7 \pm 3,7$ mL/min ($p=0,030$). A terapia mais crônica (48-54 meses) resultou em estabilização da TFG (taxa de filtração glomerular) em pacientes do sexo masculino que apresentavam TFG basal normal ≤ 90 mL/min/ $1,73$ m²) e com disfunção renal leve a moderada (TFG de 60 a < 90 mL/min/ $1,73$ m²), bem como no retardo da taxa de redução da função renal e progressão para doença renal em estágio terminal em pacientes do sexo masculino com doença de Fabry com disfunção renal mais grave (TFG de 30 a < 60 mL/min/ $1,73$ m²).

Em 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 a 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 Gb₃. Após os primeiros 6 meses de terapia foram observadas reduções médias de aproximadamente 20 - 50 % no plasma, sedimento urinário e amostras de biópsia hepática, renal e cardíaca. Após 12 a 18 meses de tratamento, foi observada uma redução de 50 – 80% no plasma e sedimento urinário. Os efeitos metabólicos também foram associados ao ganho de peso clinicamente significativo, aumento da sudorese e da energia. Compatível com os efeitos clínicos de REPLAGAL, o tratamento com a enzima reduziu o acúmulo de Gb₃ em muitos tipos celulares, incluindo células glomerulares renais e células epiteliais tubulares, células endoteliais capilares renais (as células endoteliais capilares cardíacas e dérmicas não foram avaliadas) e miócitos cardíacos. Em pacientes pediátricos do sexo masculino com doença de Fabry, houve redução dos níveis plasmáticos de Gb₃ de 40-50% após 6 meses de terapia com REPLAGAL 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 alfa-galsidase 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 m² neste subgrupo, e essas TFGs se estabilizaram na faixa normal durante 4 anos de terapia com REPLAGAL 0,2mg/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^{2,7} estava dentro da faixa normal para crianças (<39 g/m^{2,7} 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^{2,7} estava limítrofe ou dentro da faixa elevada (>95%, 39 g/m^{2,7} 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 alfa-galsidase 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 alfa-galsidase apresentou perfil bifásico de distribuição e de eliminação da circulação. Os parâmetros farmacocinéticos não foram significativamente diferentes entre pacientes dos sexos masculino e feminino. As meias-vidas de eliminação foram de 108 ± 17 minutos em homens, em comparação a 89 ± 28 minutos em mulheres, e o volume de distribuição foi de aproximadamente 17% do peso corporal em ambos os sexos. O clearance normalizado para o peso corporal foi de 2,66 e 2,10 mL/min/kg para homens e mulheres, respectivamente. Com base nas propriedades farmacocinéticas

da alfa-galsidase em homens e mulheres a distribuição tecidual aos principais tecidos e órgãos também deverá ser semelhante em pacientes dos sexos masculino e feminino.

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

Após 6 meses de tratamento com REPLAGAL, 12 de 28 pacientes do sexo masculino apresentaram alteração da farmacocinética, incluindo aumento aparente do clearance. Estas alterações foram associadas ao desenvolvimento de baixos títulos de anticorpos contra alfa-galsidase, 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 alfa-galsidase 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 alfa-galsidase 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 alfa-galsidase de modo clinicamente significativo.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam risco especial a humanos, com base em estudos de toxicidade de dose repetida. Não se espera potencial genotóxico e carcinogênico. Estudos de toxicidade reprodutora em ratas e coelhas não demonstraram efeito sobre a gestação ou no feto em desenvolvimento. Não foram realizados estudos sobre o parto ou desenvolvimento peri/pós-natal. Não se sabe se REPLAGAL atravessa a placenta.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vide Propriedades Farmacodinâmicas.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

- Calcular a dose e o número de frascos necessários de REPLAGAL.
- Diluir o volume total de REPLAGAL concentrado necessário em 100 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para infusão. Tenha cautela para garantir a esterilidade das soluções preparadas, uma vez que REPLAGAL não contém nenhum conservante ou agente bacteriostático, a técnica asséptica deverá ser observada. Após a diluição, a solução deverá ser misturada cuidadosamente, sem ser agitada.
- A solução deverá ser inspecionada visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração.
- Administrar a solução para infusão durante 40 minutos, utilizando acesso intravenoso e filtro integrado. Uma vez que não há conservantes, recomenda-se que a administração seja iniciada o quanto antes 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 Usar e Cuidados de Conservação depois de Aberto”.

ADVERTÊNCIAS

Reações idiossincrásicas relacionadas à infusão

Em estudos clínicos, 13,7% dos pacientes tratados com REPLAGAL apresentaram reações idiossincrásicas relacionadas à infusão. 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 relacionadas à infusão foram relatadas incomumente, os sintomas relatados incluem pirexia, tremores, taquicardia, urticária, náusea/vômito, edema angioneurótico, 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 alérgicas do tipo hipersensibilidade

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

Anticorpos IgG contra a proteína

Assim como todos os produtos farmacêuticos proteicos, os pacientes poderão desenvolver anticorpos IgG contra a proteína. Foi observada resposta de baixo título de anticorpos IgG em aproximadamente 24% dos pacientes do sexo masculino tratados com REPLAGAL. Com base em dados limitados, esta porcentagem foi menor (7%) 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. Não foram detectados anticorpos IgE em nenhum paciente tratado com REPLAGAL.

Pacientes com comprometimento renal

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

Gravidez (Categoria B) e Lactação

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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**Pacientes geriátricos**

Estudos em pacientes com mais de 65 anos não foram realizados e nenhum regime de dose pode atualmente ser recomendado 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. Dados clínicos limitados em crianças (7-18 anos) não permitem a recomendação de um regime ideal de dose atualmente (ver: Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). Uma vez que não foram encontradas questões inesperadas de segurança no estudo de 6 meses de duração com REPLAGAL administrado na dose de 0,2 mg/kg nesta população, este regime de dose é sugerido para crianças de 7– 18 anos de idade.

Pacientes com comprometimento hepático

Não foram realizados estudos em pacientes com comprometimento hepático.

Pacientes com comprometimento renal

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Uma vez que a α -galactosidase A é uma enzima, seria 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.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os eventos adversos mais comumente relatados foram reações associadas à infusão, ocorrendo em 13,7% dos pacientes tratados com REPLAGAL em estudos clínicos. A maior parte dos efeitos indesejáveis foi de gravidade leve a moderada. A lista abaixo contém as reações adversas ao medicamento relatadas para os 177 pacientes tratados com REPLAGAL em estudos clínicos, incluindo 21 pacientes com histórico de doença renal em estágio terminal, 24 pacientes pediátricos (entre 7 e 17 anos) e 17 pacientes do sexo feminino, e as reações provenientes de relatos pós-comercialização. As reações adversas mais comuns observadas em estudos clínicos foram cefaleia, rubor, náusea, calafrios, pirexia, dor e fadiga. As informações são apresentadas por classe de sistemas e órgãos e frequência (muito comuns >1/10, comuns >1/100, <1/10, incomuns >1/1000, <1/100). As reações adversas classificadas como incidências “desconhecidas” são provenientes de relatos espontâneos pós-comercialização e estão mostradas em *itálico*. Em cada grupo de frequência, os efeitos adversos são apresentados em ordem decrescente de gravidade. A ocorrência de um evento em um único paciente é definida como incomum, visto o número de pacientes tratados. Um único paciente pode ter apresentado várias reações adversas ao medicamento.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Comuns: edema periférico

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: cefaleia

Comuns: tontura, disgeusia, dor neuropática, tremor, hipersônia, hipoestesia, parestesia

Incomuns: parosmia

Distúrbios oculares

comuns: redução do reflexo corneano, aumento do lacrimejamento

Distúrbios de ouvido e labirinto

comuns: zumbido, piora do zumbido

Distúrbios cardíacos

Comuns: taquicardia, palpitações

Desconhecidas*: *arritmias cardíacas** (fibrilação atrial, extra-sístole ventricular**, taquiarritmia), isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca.*

Distúrbios vasculares

Muito comuns: calor

Comuns: hipertensão

Desconhecidas*: *hipotensão*

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Comuns: tosse, rouquidão, aperto na garganta, dispneia, nasofaringite, faringite, aumento da secreção faríngea, rinorreia

Incomum: redução da saturação de oxigênio

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: náusea

Comuns: diarreia, vômito, dor/desconforto abdominal

Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo

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

Incomuns: edema angioneurótico, urticária

Desconhecidas*: *hiperidrose*

Distúrbios músculo-esqueléticos, de tecido conjuntivo e ósseos

Comuns: desconforto músculo-esquelético, mialgia, dor lombar, dor em membros, edema periférico, artralgia, edema articular

Incomuns: sensação de peso

Distúrbios gerais e condições do local de administração

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

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

*A incidência das reações adversas identificadas em relatos de pós-comercialização são “Desconhecidas”. Salvo quando indicado o contrário, taxas de incidência são baseadas em dados de estudos clínicos.

**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 “Advertências”.

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

As reações adversas ao medicamento relatadas 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, dispnea, dor torácica) e exacerbação da dor de modo mais frequente. As mais frequentes foram reações leves relacionadas à infusão, incluindo principalmente tremores, pirexia, calores, cefaleia, náusea e dispneia.

Reações relacionadas à infusão de relatos pós-comercialização (veja também seção “ADVERTÊNCIAS”) podem também 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. Sintomas relacionados à infusão podem incluir vertigem, hiperidrose e hipotensão.

SUPERDOSE

Não houve casos de superdose relatados.

ARMAZENAGEM

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

Após a diluição, 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.

Prazo de validade: 24 meses.

Registro MS - 1.6979.0002

Farmacêutico responsável: Carla C. G. Chimikus Mugarte

CRF-SP: 19.302

Fabricado por:

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

Preenchimento do frasco-ampola por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC
927 South Curry Pike
Bloomington, IN 47403
EUA

ou por: *Cangene bioPharma, Inc*
1111 South Paca Street
Baltimore, MD 21230-2591
Estados Unidos

Embalado por:

Eminent Services Corporation
7495 New Technology Way
Frederick, Maryland 21703-9401
EUA

Ou por

Inpac I Lund AB
Aldermansgatan 2
S-221 00 Lund
Suécia

Ou por

DHL Supply Chain BV
Bijsterhuizen11-27
6546 AR Nimegue Holanda

Ou por

Shire Human Genetic Therapies
200 Riverpark Drive
North Reading, MA 01864
USA

Vide cartucho para confirmar o local de embalagem.

Importado por:

Shire Farmacêutica Brasil Ltda.
Av. Nações Unidas, 14.171 – 5º andar

Replagal (alfagalsidase)



São Paulo – SP – CEP: 04794-000

CNPJ: 07.898.671/0001-60

Indústria Brasileira

SAC: 0800-773-8880

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/02/2013.