

BIO-MANGUINHOS ALFATALIGLICERASE
(alfataliglicerase)

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ

PÓ LIOFILIZADO INJETÁVEL

200 UNIDADES

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Bio-Manguinhos Alfataliglicerase

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Cartucho com 1 frasco-ampola contendo 200 unidades de pó para solução para infusão.

Peso líquido: 244 mg

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 200 unidades^a de alfataliglicerase^b.

Após a reconstituição, a solução contém 40 unidades de alfataliglicerase por mL (200 unidades/ 5 mL).

Excipientes: manitol, polissorbato 80, citrato de sódio (como tribásico diidratado) e ácido cítrico anidro.

a = Uma unidade (U) enzimática é definida como sendo a quantidade da enzima que catalisa a hidrólise de um micromol do substrato sintético para-nitrofenol- β -D-glucopiranosida (pNP-Glc) por minuto a 37°C.

b = A alfataliglicerase é uma forma recombinante da glucocerebrosidase humana expressa em suspensão de células de planta de cenoura transformada, que naturalmente produz estruturas de manose terminais para macrófagos alvo.

Excipientes com efeito conhecido: um frasco-ampola contém 0,3 mmol de sódio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Alfataliglicerase é uma enzima hidrolítica lisossomal glucocerebrosidase específica indicada para a terapia de reposição enzimática a longo prazo em pacientes adultos e pediátricos acima de 4 anos de idade com diagnóstico confirmado de doença de Gaucher Tipo I. As manifestações da doença de Gaucher podem incluir uma ou mais das seguintes: esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia, doença óssea.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

População adulta

Estudo em pacientes sem tratamento prévio com terapia de reposição enzimática

A eficácia de alfataliglicerase foi avaliada em um estudo conduzido com 31 pacientes, com 18 anos ou mais com doença de Gaucher. Um estudo pivotal, multicêntrico, duplo-cego, randomizado de fase III de 30 ou 60 unidades/kg foi conduzido em pacientes com doença de Gaucher que nunca receberam terapia de reposição enzimática.

As infusões intravenosas foram administradas a cada duas semanas por 9 meses (38 semanas). Trinta e um (31) pacientes tratados com 30 unidades/kg (n = 15) ou 60 unidades/kg (n=16) foram avaliados quanto à eficácia. Quinze pacientes eram do sexo masculino. A média de idade foi 36,1 anos, variando de 19 a 74 anos.

Ambos os grupos de dose demonstraram uma redução estatisticamente significativa no volume do baço na visita do mês 6 (30 unidades/kg, 22,21%; 60 unidades/kg, 29,94%; ambos $p < 0,0001$) e na visita do mês 9 comparado com a linha basal (30 unidades/kg, 26,91%; 60 unidades/kg, 38,01%; ambos $p < 0,0001$). Efeitos similares foram observados no aumento da hemoglobina, redução no volume do fígado e aumento na contagem de plaquetas, conforme apresentado na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Alteração média nos parâmetros clínicos dos valores basais até 9 meses em pacientes adultos com doença de Gaucher tipo 1 nunca tratados anteriormente, iniciando terapia com alfataglicerose (média com desvio padrão)

Parâmetro clínico	Ponto de tempo	30 unidades/Kg (N=15)	60 unidades/Kg (N=16)
		Média (DP) [^]	Média (DP)
Volume do baço (%PC) [*]	Valor basal	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	Mês 9	2,2 (1,33)	2,1 (1,9)
	Alteração	-0,9 (0,4)	-1,3 (1,1)
Volume do baço (MN) ^{**}	Valor basal	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	Mês 9	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Alteração	-4,5 (2,1)	-6,6 (5,4)
Hemoglobina (g/dL) [#]	Valor basal	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	Mês 9	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Alteração	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)
Volume do fígado (%PC)	Valor basal	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	Mês 9	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Alteração	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Volume do fígado (MN)	Valor basal	1,7 (0,4)	1,5 (0,4)
	Mês 9	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)
	Alteração	-0,2 (0,2)	-0,3 (0,2)
Contagem de plaquetas (por mm ³)	Valor basal	75.320 (40.861)	65.038 (28.668)
	Mês 9	86.747 (50.989)	106.531 (53.212)
	Alteração	11.427 (20.214)	41.494 (47.063)

* %PC = porcentagem do peso corporal;

** MN = múltiplo do normal;

[#] g/dL = gramas por decilitro;

[^] DP = desvio padrão.

O comprometimento da medula óssea foi avaliado antes do tratamento e aos 9 meses em um subconjunto de 8 pacientes sem tratamento prévio, usando a técnica da imagem do deslocamento químico quantitativo, que mede a fração de gordura da medula óssea. A melhora foi observada em todos os pacientes. Adicionalmente, 3 dentre 5 pacientes com baixas medições na fase basal, abaixo de 0,23 (limiar associado com um aumento de risco de complicações ósseas), melhoraram até níveis que se correlacionam com risco reduzido.

Vinte e seis dos 31 pacientes deste estudo clínico continuaram o tratamento com alfatiglicerase em uma extensão deste estudo durante um período total de tratamento de 36 meses (n=12 para o grupo de dose de 30 unidades/kg e n=14 para o grupo de dose de 60 unidades/kg), dos quais os primeiros 24 meses foram conduzidos de forma duplo-cega. No mês 36, as alterações nos parâmetros clínicos dos valores basais dos grupos de dose de 30 unidades/kg e 60 unidades/kg foram, respectivamente: média (DP) do volume do baço em %PC -1,6 (0,8) e -2,4 (2,5), em MN -8,2 (4,1) e -12,2 (12,6); hemoglobina 1,8 (1,2) g/dL e 3,1 (2,7) g/dL; volume do fígado em %PC -1,1 (0,5) e -1,0 (0,9), em MN -0,4 (0,2) e -0,4 (0,4); e contagem de plaquetas 29.783 (27.169)/mm³ e 74.673 (47.249)/mm³.

Estudo em pacientes que mudaram a partir do tratamento com imiglucerase para o tratamento com alfatiglicerase

Um estudo multicêntrico, aberto, de braço único foi conduzido em pacientes adultos da doença de Gaucher clinicamente estáveis com imiglucerase e passaram a utilizar a alfatiglicerase com a dose igual à dose anterior de imiglucerase. Vinte e seis pacientes adultos foram incluídos e 25 completaram 9 meses de tratamento com as infusões de alfatiglicerase, a cada duas semanas. As doses variaram entre 9 unidades/kg a 60 unidades/kg com uma média de 28,8 unidades/kg. A faixa etária era de 18 a 66 anos: 14 pacientes eram homens e 12 eram mulheres. Os volumes dos órgãos mantiveram-se estáveis. O volume médio do baço foi 822 mL no início do estudo e 749 mL no mês 9, correspondendo a volumes do baço de 5,5 MN (múltiplo do normal) no início do estudo e 5,1 MN no mês 9. A mediana do volume do baço foi 814 mL no início do estudo e 697 mL depois de 9 meses, correspondendo a medianas do volume do baço 4,3 MN no início do estudo e 3,5 MN no mês 9. Os volumes médios do fígado foram 1857 mL no início do estudo e 1786 mL depois de 9 meses, correspondendo a volumes do fígado de 1,0 MN no início do estudo e 0,9 MN no mês 9. As medianas do volume do fígado foram 1816 mL e 1801 mL no início do estudo e aos 9 meses, correspondendo a volumes do fígado de 0,9 MN no início do estudo e 0,9 MN no mês 9.

Parâmetros hematológicos foram também estáveis. A hemoglobina média foi 13,5 g/dL no início do estudo e 13,3 g/dL depois de 9 meses, e as contagens de plaquetas médias foram 160.447/mm³ no início do estudo e 157.920/mm³ depois de 9 meses. As medianas do nível de hemoglobina foram 13,6 g/dL tanto no início do estudo quanto após 9 meses, e as medianas da contagem de plaquetas foram 163.167/mm³ e 159.000/mm³ no início do estudo e depois de 9 meses, respectivamente. Dezoito dos 26 pacientes adultos que concluíram o estudo clínico de 9 meses continuaram sendo tratados com alfatiglicerase em uma extensão do estudo. Os cinco pacientes pediátricos continuaram em uma extensão separada do estudo. Dez pacientes adultos concluíram os 36 meses de tratamento. No mês 36, as alterações nos parâmetros clínicos dos valores basais dos pacientes adultos foram: média (DP) do volume do baço em %PC -0,3 (0,5), em MN -1,3 (2,3); volume do fígado em %PC 0,0 (0,4), em MN 0,0 (0,2); contagem de plaquetas -3.800 (33.920)/mm³; e hemoglobina -0,2 (0,9) g/dL.

População Pediátrica

Durante os estudos clínicos, foram tratados com alfatiglicerase um total de 16 pacientes (de 2 a 16 anos de idade). Destes, 11 eram pacientes sem o tratamento prévio com terapia de reposição enzimática e 5 eram pacientes que mudaram do tratamento com imiglucerase para alfatiglicerase. Os dados obtidos para definição de dose para pacientes com menos de 4 anos de idade ainda são insuficientes.

Estudo em pacientes pediátricos com uso prévio de terapia de reposição enzimática

Cinco pacientes pediátricos foram incluídos e concluíram um estudo com pacientes que mudaram de imiglucerase para alfatiglicerase. Doses medianas variaram de 26 unidades/kg a 60 unidades/kg. A faixa etária foi de 6 a 16 anos; 3 pacientes eram do sexo masculino e 2, do sexo feminino. Os volumes dos órgãos permaneceram estáveis. Os volumes médios do baço foram de 313 mL e 4,1 MN no início e, 276 mL e 3,3 MN em 9 meses (os valores medianos do baço foram de 324 mL e 3,1 MN no início e, 256 mL e 2,5 MN em 9 meses). Os volumes médios do fígado foram de 1346 mL e 1,3 MN no início e, 1393 mL e 1,2 MN em 9 meses; os valores medianos do fígado foram de 1243 mL e 1,1 MN no início e, 1305 mL e 1,1 MN em 9 meses. Os parâmetros hematológicos também foram estáveis. A hemoglobina média foi de 13,5 g/dL no início e 13,9 g/dL após 9 meses; os valores medianos foram de 13,4 e 14,3 g/dL no início e depois de 9 meses, respectivamente.

A contagem média de plaquetas foi de 164.587/mm³ no início e 177.400/mm³ depois de 9 meses; os valores medianos foram de 146.500 e 200.000/mm³ no início e depois de 9 meses, respectivamente.

- quitotriosidase: Os níveis médios de atividade da quitotriosidase foram estáveis ao longo do estudo de 9 meses.
- PARC/CCL18: níveis médios de PARC/CCL18 foram estáveis ao longo do estudo de 9 meses.

Medidas exploratórias

- Crescimento (altura, peso e velocidade de crescimento): No mês 9, altura e peso médios tinham aumentado 1,9% e 6,6% da linha de base, respectivamente. A velocidade de crescimento médio de 5 pacientes pediátricos foi de 4,2 cm/ano.

Fase Puberal: O estado puberal da maioria dos pacientes não se alterou ao longo de nove meses de tratamento. Um paciente progrediu do estágio 2-3 de Tanner e um paciente progrediu do estágio 4-5 de Tanner.

- Idade óssea: A idade óssea da mão e punho esquerdos por raio-X em 5 pacientes pediátricos aumentou proporcionalmente com a idade a partir da linha de base até o mês 9.

Estudo em pacientes pediátricos sem uso prévio de terapia de reposição enzimática

Um estudo pivotal de fase III, multicêntrico, duplo-cego e randomizado de 30 ou 60 unidades/kg foi conduzido em pacientes pediátricos com doença de Gaucher sem uso prévio de terapia de reposição enzimática. As infusões intravenosas foram administradas a cada duas semanas, durante 12 meses. Onze pacientes foram incluídos e todos os 11 completaram o estudo; foram tratados com 30 unidades/kg (n = 6) ou 60 unidades/kg (n = 5) e avaliados quanto à eficácia. Oito pacientes eram do sexo masculino e a idade variou de 2 a 14 anos. Ambos os grupos de dose demonstraram um aumento estatisticamente significativo na hemoglobina no início (alfatiglicerase de 30 unidades/kg, 11,3 g/dL; alfatiglicerase de 60 unidades/kg, 10,6 g/dL) no mês 12 (alfatiglicerase de 30 unidades/kg, 12,7 g/dL, aumento de 13,8%; 60 unidades/kg (12,2 g/dL, aumento de 15,8%). A hemoglobina subiu 19,4% (alfatiglicerase de 30 unidades/kg) e 16,9% (alfatiglicerase de 60 unidades/kg) nos indivíduos com anemia no início do estudo.

Efeitos similares foram observados na diminuição do volume do baço, diminuição do volume do fígado e no aumento da contagem de plaquetas como observado na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Mudança média desde o início até 12 meses para os parâmetros clínicos em pacientes pediátricos sem tratamento prévio com doença de Gaucher iniciando o tratamento com alfatiglicerase (média com desvio padrão)

<u>Parâmetro clínico</u>	<u>Tempo</u>	<u>30 unidades/kg (N=6)</u>	<u>60 unidades/kg (N=5)</u>
		<u>Média (DP)^</u>	<u>Média (DP)^</u>
<u>Hemoglobina (g/dL)#</u>	<u>Avaliação inicial</u>	<u>11,3 (0,7)</u>	<u>10,6 (0,6)</u>
	<u>Mês 12</u>	<u>12,7 (0,5)</u>	<u>12,2 (0,5)</u>
	<u>Alteração</u>	<u>1,4 (0,5)</u>	<u>1,6 (0,3)</u>
<u>Contagem de plaquetas (por mm³)</u>	<u>Avaliação inicial</u>	<u>162.667 (29.328)</u>	<u>99.600 (19.185)</u>
	<u>Mês 12</u>	<u>208.167 (37.047)</u>	<u>172.200 (39.932)</u>
	<u>Alteração</u>	<u>45.500 (21.590)</u>	<u>72.600 (26.474)</u>
<u>Volume do baço (%PC)</u>	<u>Avaliação inicial</u>	<u>4,4 (1,0)</u>	<u>5,9 (2,2)</u>
	<u>Mês 12</u>	<u>2,8 (0,7)</u>	<u>2,6 (0,6)</u>
	<u>Alteração</u>	<u>-1,6 (0,5)</u>	<u>-3,3 (1,5)</u>
<u>Volume do baço (MN)**</u>	<u>Avaliação inicial</u>	<u>22,2 (5,0)</u>	<u>29,4 (10,8)</u>
	<u>Mês 12</u>	<u>14,0 (3,5)</u>	<u>12,9 (3,2)</u>

	<u>Alteração</u>	<u>-8,2 (2,6)</u>	<u>-16,5 (7,7)</u>
<u>Volume do fígado (%PC)</u>	<u>Avaliação inicial</u>	<u>4,5 (0,6)</u>	<u>5,6 (0,5)</u>
	<u>Mês 12</u>	<u>3,8 (0,4)</u>	<u>4,2 (0,3)</u>
	<u>Alteração</u>	<u>-0,7 (0,2)</u>	<u>-1,4 (0,3)</u>
<u>Volume do fígado (MN)**</u>	<u>Avaliação inicial</u>	<u>1,8 (0,2)</u>	<u>2,2 (0,2)</u>
	<u>Mês 12</u>	<u>1,5 (0,2)</u>	<u>1,7 (0,1)</u>
	<u>Alteração</u>	<u>-0,3 (0,1)</u>	<u>-0,6 (0,1)</u>

* %PC = Porcentagem do peso corporal;

** MN = Múltiplos do normal;

g/dL = Gramas por decilitro;

^ DP = Desvio-padrão.

Parâmetros auxológicos para a coorte pediátrica, incluindo altura, velocidade de crescimento e peso, tudo melhorado na terapia com alfatiglicerase, conforme mostrado na Tabela 3.

Tabela 3: Dados auxológicos pediátricos (média com desvio padrão)

<u>Parâmetro clínico</u>	<u>Ponto de tempo</u>	<u>30 unidades/kg (N=6)</u>	<u>60 unidades/kg (N=5)</u>
<u>Altura (cm)</u>	<u>Avaliação inicial (Média (DP))</u>	<u>129,3 (8,9)</u>	<u>107,8 (6,4)</u>
	<u>Mês 12 (Média (DP))</u>	<u>134,4 (8,5)</u>	<u>115,7 (6,2)</u>
	<u>% de mudança (DP)</u>	<u>4,2 (0,9)</u>	<u>7,6 (1,0)</u>
<u>Velocidade de crescimento (cm/ano)</u>	<u>Mês 12 (Média (DP))</u>	<u>5,1 (0,9)</u>	<u>8,0 (0,6)</u>
<u>Peso (Kg)</u>	<u>Avaliação inicial (Média (DP))</u>	<u>27,9 (4,3)</u>	<u>17,7 (2,1)</u>
	<u>Mês 12 (Média (DP))</u>	<u>30,3 (4,3)</u>	<u>20,4 (2,7)</u>
	<u>% de mudança (DP)</u>	<u>9,6 (2,9)</u>	<u>14,7 (2,5)</u>

DP: Desvio Padrão

• quitotriosidase: Uma redução no nível de atividade média da quitotriosidase foi observada a cada 3 meses medido até o mês 12, tanto para o grupo de alfatiglicerase 30 unidades/kg (redução média da linha de base até o mês 12: 13.210 nmol/mL/h [58,5%]) e o grupo de 60 unidades/kg (redução média da linha de base até o mês 12: 20.528 nmol/mL/h [66,1%]), indicando uma resposta rápida e progressiva ao tratamento ao longo dos 12 meses do estudo.

• níveis de PARC/CCL18: Uma redução nos níveis de PARC/CCL18 foi observada até ao mês 12, tanto para o grupo de alfatiglicerase 30 unidades/kg (redução média da linha de base até o mês 12: 498,2 [50,6%]) e o grupo 60 unidades/kg (redução média da linha de base até o mês 12: 637,0 [52,6%]), indicando uma resposta rápida e progressiva ao tratamento ao longo dos 12 meses do estudo.

Medidas exploratórias

- Crescimento (altura e peso): Um aumento na altura e peso foi observado ao final do estudo em todas os indivíduos com muitas crianças demonstrando crescimento "catch-up".

Doença de Gaucher Neuronopática

Pacientes com sintomas neurológicos graves foram excluídos dos estudos clínicos. Pacientes pediátricos com paralisia oculomotora duradoura e/ou mutações sugestivas de doença neuronopática foram incluídos no programa de estudo clínico.

População Geriátrica

Estudos clínicos de alfataliglicerase não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos de idade ou mais para determinar se eles responderam diferentemente dos indivíduos mais jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças nas respostas entre os pacientes idosos e mais jovens.

Impacto de anticorpos antidrogas (AAD) sobre a eficácia

A relevância de (AAD) na resposta terapêutica atualmente não é clara (vide item 9. Reações Adversas).

Referências:

Aviezer D, Brill-Almon E, Shaaltiel Y, et al. A plant-derived recombinant human glucocerebrosidase enzyme—a preclinical and phase I investigation. PLoS One. 2009;4(3):e4792.

Zimran, Ari et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Blood. 2011;118(22)(Nov):5767–5773.

G.M. Pastores et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. Blood Cells, Molecules and Diseases 53 (2014) 253–260

Zimran, Ari et al. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

População adulta

Propriedades Farmacodinâmicas

A alfataliglicerase é uma forma recombinante ativa da enzima lisossomal humana, β -glucocerebrosidase, expressada em um sistema bioreator descartável de células da raiz da planta de cenoura geneticamente modificadas. A β -glucocerebrosidase (β -D-glucosil-N-acilsfingosina glucosidase, E.C. 3.2.1.45) é uma enzima da glicoproteína lisossomal que catalisa a hidrólise do glicolípido glucocerebrosídeo à glicose e ceramida.

Propriedades Farmacocinéticas

Em indivíduos saudáveis, após uma dose única por infusão intravenosa durante 90 minutos, a alfataliglicerase é rapidamente eliminada com uma média de meia-vida de eliminação de 8 minutos e 17 minutos para a dose de 30 unidades/kg e 60 unidades/kg, respectivamente. A AUC_{last} (a área sob a curva da concentração plasmática em função do tempo, do instante 0 até a última concentração mensurável) média é de 3.608 ng.h/mL para 30 unidades/kg e 13.474 ng.h/mL para 60 unidades/kg, e o aumento na AUC_{last} parece ser mais do que proporcional à dose. A depuração média é de 3,2 mL/min/kg para a dose de 30 unidades/kg e 1,9 mL/min/kg à dose de 60

unidades/kg com a constante média observada declarando um volume de distribuição (Vss) de 68 mL/kg - 71 mL/kg. Nenhuma diferença entre pacientes de ambos os sexos foi observada na exposição.

Em pacientes com doença de Gaucher, a alfatiglicerase é rapidamente eliminada seguindo infusão intravenosa. Após infusão intravenosa durante 60 a 120 minutos a doses de 30 unidades/kg e 60 unidades/kg, a mediana da meia-vida de eliminação é de aproximadamente 18,9 a 28,7 minutos, respectivamente. Dados da dose única indicam que a exposição é subsequentemente mais baixa em pacientes com doença de Gaucher comparados a indivíduos saudáveis. Após uma administração bissemanal contínua, não houve nenhuma indicação clara de acumulação, apesar da dose de 60 unidades/kg mostrar uma tendência para valores mais elevados, mas isto não se refletiu na depuração ou na meia-vida de eliminação. No estado de equilíbrio, a mediana da AUC_{0-t} (exposição) é 1.989 ng.h/mL e 6.751 ng.h/mL, respectivamente, depois de doses de 30 unidades/kg e 60 unidades/kg na semana 38, que parece sugerir um aumento mais do que proporcional da dose na AUC_{0-t}. Não há diferença de gênero na exposição. Após a dose única, os valores da mediana da depuração sistêmica (*systemic clearance CL*) foram aproximadamente 30 L/hr e 20 L/hr para doses de 30 unidades/kg e 60 unidades/kg, respectivamente. O volume médio de distribuição durante a fase de eliminação (V_z) varia de cerca de 11,7 - 17,5 L. O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio (Vss) variou de 7,30 a 11,7 L para os dois grupos de dose.

População pediátrica

A farmacocinética de alfatiglicerase foi avaliada em participantes pediátricos com doença de Gaucher. Após doses repetidas por infusão IV de 30 e 60 unidades/kg de alfatiglicerase durante cerca de 100 minutos em participantes pediátricos, a mediana de meia-vida de eliminação de alfatiglicerase foi de 31,9 minutos (faixa: 12,9 a 56,8) e 32,5 minutos (faixa: 18,0 a 42,9), respectivamente. A eliminação sistêmica mediana (CL) foi de 27,4 L/h (faixa: 10,9 a 37,8) para 30 unidades/kg, e 15,8 L/h (faixa: 11,7 a 24,9) para 60 unidades/kg. O AUC_{0-t} mediano de estado de equilíbrio foi de 1.491 ng.h/mL (faixa: 527 a 1.932) para 30 unidades/kg e 2.969 ng.h/mL (faixa: 1.593 a 4.256) para 60 unidades/kg.

Os valores observados da mediana de meia-vida de eliminação de alfatiglicerase após administrações repetidas em pacientes pediátricos parecem similares àqueles em adultos (ou seja, mediana: 18,9 minutos com uma faixa de 9,20 a 57,9 na semana 38 para 30 unidades/kg, e 28,7 minutos com uma faixa de 11,3 a 104 na semana 38 para 60 unidades/kg). A CL sistêmica mediana após administrações repetidas em pacientes pediátricos também pareceu similar àqueles em adultos (ou seja, mediana: 30,5 L/h com uma faixa de 6,79 a 68,0 na semana 38 para 30 unidades/kg, e 18,5 L/h com uma faixa de 6,25 a 37,9 na semana 38 para 60 unidades/kg). Os valores de AUC_{0-t} em pacientes pediátricos foram inferiores aos observados em pacientes adultos (ou seja, AUC_{0-t} mediano de 1.989 ng.h/mL com uma faixa de 1.002 a 9.546 na semana 38, para 30 unidades/kg e 6.751 ng.h/mL com uma faixa de 2.545 a 20.496 na semana 38 para 60 unidades/kg), devido à dose de alfatiglicerase baseada no peso e pesos corporais menores de pacientes pediátricos.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não-clínicos não revelaram risco especial em humanos com base na análise dos dados dos estudos de segurança farmacológica de toxicidade de dose única, de dose repetida e de toxicidade de reprodução e desenvolvimento. Os estudos de desenvolvimento pré e pós-natal não foram conduzidos com a alfatiglicerase.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Bio-Manguinhos Alfatiglicerase é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a alfatiglicerase ou a qualquer um de seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Resposta dos anticorpos

Pacientes desenvolveram anticorpos imunoglobulinas G (IgG) para alfataliglicerase. A relação dos anticorpos anti-alfataliglicerase a eventos adversos não é clara atualmente, dado ao pequeno número de pacientes, até agora, avaliado no programa clínico. Entretanto, uma análise da presença de anticorpos anti-alfataliglicerase com os eventos adversos que poderiam estar relacionados à hipersensibilidade (vide item 5. Advertências e Precauções: reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade) demonstrou que a maioria dos eventos foram observados em pacientes com resultados positivos para anticorpos anti-alfataliglicerase do que em pacientes com resultados negativos para anticorpos IgG anti-alfataliglicerase. Dois pacientes sem tratamento prévio e um paciente que havia utilizado a imiglucerase foram determinados como positivos para atividade neutralizante em um ensaio *in vitro*, três pacientes apresentaram resultados negativos em um ensaio baseado em células. Os pacientes que desenvolverem reações imunes ou de infusão ao tratamento com alfataliglicerase devem ser monitorados para detecção de anticorpos anti-drogas (AAD) para alfataliglicerase. Adicionalmente, pacientes com reações imunes a outras terapias de reposição enzimática que estão migrando para alfataliglicerase devem ser monitorados para AAD para alfataliglicerase.

Impacto de anticorpos anti-drogas na eficácia

A relevância de AAD na resposta terapêutica atualmente não é clara (vide item 9. Reações Adversas).

Reações relacionadas a infusão e hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, são possíveis, portanto suporte médico adequado deve estar prontamente disponível quando alfataliglicerase for administrada. Reações relacionadas à infusão (definidas como reações que ocorrem dentro de 24 horas após a infusão) e reações de hipersensibilidade alérgica foram reportadas com o uso de alfataliglicerase. Se uma reação alérgica grave ocorrer, a descontinuação imediata da infusão de alfataliglicerase é recomendada. Pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade ou relacionadas à infusão podem, em geral, ser controlados com êxito e mantidos em tratamento. O tratamento pode ser continuado por meio de diminuição da velocidade de infusão ou por meio de medicamentos tais como anti-histamínicos, antitérmicos e/ou corticosteroides, e/ou interrompendo e retomando o tratamento com a velocidade de infusão diminuída. O pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteroides pode prevenir reações subseqüentes.

Alergia a cenoura

A ocorrência de reações alérgicas a alfataliglicerase em pacientes com conhecida alergia a cenouras é atualmente desconhecida e não foi avaliada em estudos clínicos; portanto, recomenda-se precaução no tratamento destes pacientes. Se reações relacionadas à infusão ou hipersensibilidade ocorrerem, os pacientes devem ser conduzidos como descrito acima.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Estudos de reprodução de alfataliglicerase foram realizados em ratos e coelhos com doses de até 5 vezes a dose máxima humana em mg/m² e não revelaram evidências de diminuição da fertilidade ou dano ao feto, devido à administração da alfataliglicerase (vide item 3.– Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos). Entretanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Uma vez que estudos de reprodução animal nem sempre predizem a resposta humana, recomenda-se cautela quando o medicamento for prescrito para mulheres grávidas.

Bio-Manguinhos Alfataliglicerase é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

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

Não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Fertilidade

Em estudos com animais, alfataliglicerase não afetou a fertilidade, o desempenho de reprodutividade ou as características do esperma (vide item 3.– Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

Como foram reportadas tonturas nos estudos clínicos com alfataliglicerase, os pacientes devem estar cientes de como eles reagirão a este medicamento antes de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar e transportar o produto sob refrigeração (2°C a 8°C), protegido da luz. Não congelar. Após reconstituição em água para injeção, Bio-Manguinhos Alfataliglicerase deve ser diluído e usado imediatamente. A solução reconstituída e diluída em infusão salina é estável por até 18 horas entre 2°C a 8°C, protegida da luz.

Os frascos fechados possuem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação armazenados entre 2°C a 8°C, protegidos da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: pó branco a quase branco que pode formar uma massa. Após a reconstituição, a solução é límpida, incolor e essencialmente livre de partículas visíveis.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

Para pacientes adultos (>18 anos de idade), a administração em domicílio sob supervisão de um profissional da saúde, pode ser considerada a critério médico para aqueles pacientes que toleraram as infusões. (vide item 9.– Reações Adversas).

Posologia

Devido à heterogeneidade e à natureza multi-sistêmica da doença de Gaucher, os ajustes na dose devem ser realizados de indivíduo para indivíduo. A necessidade da dose pode aumentar ou diminuir, com base no atingimento dos objetivos do tratamento observados através de uma avaliação regular e detalhada das manifestações clínicas dos pacientes.

Dosagem para adultos

As doses iniciais de alfatiglicerase variam de 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corpóreo, uma vez a cada duas semanas, dependendo da avaliação clínica do médico.

Pacientes em tratamento atual com imiglucerase para Doença de Gaucher Tipo I podem fazer a troca por alfatiglicerase. Recomenda-se que pacientes em tratamento prévio com uma dose estável de imiglucerase iniciem o tratamento com alfatiglicerase na mesma dose de quando trocaram de imiglucerase para alfatiglicerase.

Ajustes de dose podem ser feitos baseados na obtenção e manutenção dos objetivos terapêuticos de cada paciente. Estudos clínicos com alfatiglicerase avaliaram doses variando entre 9 unidades/kg a 67 unidades/kg a cada duas semanas.

Dosagem pediátrica

Doses iniciais de alfatiglicerase em pacientes pediátricos com idade acima de 4 anos variam de 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corporal uma vez a cada 2 semanas, dependendo da avaliação clínica do médico que está conduzindo o tratamento. Os estudos clínicos avaliaram doses variando entre 26 unidades/kg a 69 unidades/kg a cada duas semanas.

Os pacientes pediátricos (acima de 4 anos) que estão em tratamento sendo atualmente tratados com imiglucerase para doença de Gaucher podem passar a receber alfatiglicerase. É recomendado que pacientes previamente tratados com uma dose estável de imiglucerase comecem o tratamento com alfatiglicerase na mesma dose de imiglucerase ao mudarem de imiglucerase para alfatiglicerase.

Disfunção Renal e Hepática

Não foram conduzidos estudos sobre a alfatiglicerase em pacientes com doença de Gaucher com disfunção renal ou hepática.

Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade)

Oito (8) pacientes que receberam alfatiglicerase durante estudos clínicos tinham 65 anos de idade ou mais. Os dados limitados disponíveis não indicam a necessidade de ajuste de dose para esse grupo de pacientes.

Instruções para administração

Após reconstituição e diluição, a preparação deve ser administrada por via intravenosa através de infusão durante um período de 60 a 120 minutos (vide item 5.– Advertências e Precauções). A duração da infusão deve ser ajustada conforme a tolerância do paciente.

A solução diluída deve ser filtrada através de um filtro de linha de baixa ligação proteica de 0,2 µm, durante a administração. O volume total de solução para infusão deve ser administrado em um período não inferior que 60 minutos.

O número de frascos de alfatiglicerase necessário para o paciente na dose recomendada deve ser reconstituído em água estéril para injeção conforme instruções para administração. Os medicamentos reconstituídos são agrupados e o volume para infusão deve ser ajustado com solução para injeção de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para um volume total de 100 a 200 mL. Cada frasco de alfatiglicerase é para uso único e individualizado. A fim de permitir a precisa administração do medicamento, cada frasco contém um excesso de 6% (12 unidades).

O pó concentrado para solução para infusão deve ser reconstituído com água para injeção, diluído imediatamente com solução para infusão de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) e então deve ser administrado por infusão intravenosa.

O número de frascos a serem reconstituídos deve ser determinado com base no peso corporal e no regime posológico do paciente. Os frascos devem ser removidos da geladeira dentro de 1 hora da intenção de reconstituição. Utilizar técnica asséptica.

Como não foram realizados estudos de compatibilidade, alfataliglicerase não deve ser misturado com nenhum outro medicamento, exceto com aqueles mencionados neste item.

Reconstituição

Reconstituir cada frasco com 5,1 mL de água para injeção estéril. A água para injeção deve ser adicionada lentamente para minimizar a formação de bolhas de ar e para assegurar uma mistura adequada do produto. O volume reconstituído é de 5,3 mL.

Misture o conteúdo do frasco suavemente. NÃO AGITE. Após a reconstituição a solução é límpida e incolor, essencialmente livre de partículas visíveis. A solução reconstituída deve ser diluída. Antes da diluição, cada frasco da solução reconstituída deve ser inspecionado visualmente quanto à descoloração e presença de material estranho particulado. Não utilizar os frascos que apresentem descoloração ou que contenham partículas estranhas.

Após reconstituição, diluir a solução do produto imediatamente e descartar o frasco. Não armazene frascos-ampolas inutilizados para uso subsequente.

Diluição

A solução reconstituída contém 40 unidades de alfataliglicerase por mL. O volume reconstituído permite a retirada exata de 5,0 mL (200 unidades) de cada frasco. Retirar 5,0 mL da solução reconstituída de cada frasco e combinar estes volumes em uma bolsa de infusão estéril.

Então, diluir o volume combinado com solução para infusão de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para um volume total de 100 mL a 200 mL. Misturar a solução para infusão delicadamente. Por tratar-se de uma solução de proteína, ocasionalmente pode ocorrer uma leve floculação (descrita como fibras ou partículas proteicas translúcidas) após a diluição. A solução diluída deve ser filtrada através de um filtro de linha de baixa ligação proteica de 0,2 µm durante a administração.

Recomenda-se que a solução diluída seja administrada o mais rápido possível após a diluição. Infundir conforme descrito neste item – Instruções para Administração. A solução reconstituída e diluída em infusão pode ser armazenada por até 18 horas em temperatura entre 2°C a 8°C, protegido da luz. Qualquer produto remanescente deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Dose Omitida

Como o tratamento com alfataliglicerase deve ser supervisionado por um médico experiente no gerenciamento de pacientes com doença de Gaucher, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de alfataliglicerase foi avaliada em mais de 130 pacientes com doença de Gaucher. Alfataliglicerase foi administrada em doses que variavam entre medianas 9 unidades/kg a 69 unidades/kg de peso corporal a cada duas semanas, por períodos de tratamento de até 39 meses.

Os pacientes tinham entre 2 e 85 anos de idade no momento do seu primeiro tratamento com alfataliglicerase e incluíram pacientes sem tratamento e previamente tratados com imiglucerase.

A maioria das reações adversas graves em pacientes nos estudos clínicos foram eventos adversos imunomediados da hipersensibilidade Tipo 1.

As reações adversas mais comuns foram reações relacionadas à infusão, ocorrendo dentro de 24 horas após a infusão. Os sintomas mais comumente observados das reações relacionadas à infusão foram: artralgia, dor de cabeça, reação relacionada à infusão, vômito, hipersensibilidade, rubor, prurido, dor nas extremidades e hipertensão pulmonar. Outras reações de infusão incluíram diarreia, desconforto no peito, sensação de calor, espasmos musculares, tremor, irritação na garganta, eritema, *rash* e dor no local da infusão.

A segurança da alfaliglicerasa foi avaliada em pacientes pediátricos de 2 a 16 anos de idade. Um evento adverso grave relacionado ao tratamento foi relatado em estudos clínicos pediátricos; um paciente pediátrico de 8 anos de idade sofreu uma reação adversa grave (gastroenterite). Não parece haver uma grande diferença na frequência de reações adversas em pacientes pediátricos em comparação com pacientes adultos, com a exceção de que vômitos e dores abdominais foram observados mais comumente em pacientes pediátricos. Apesar disso, a comparação geral dos eventos adversos entre adultos e crianças é difícil em função do baixo número de pacientes pediátricos.

Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listadas por ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC (indivíduos adultos e pediátricos).

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade				Reação anafilática*
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Tontura				
Distúrbios vasculares		Rubor				
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Irritação na garganta				
Distúrbios gastrointestinais	Vômito, dor abdominal†	Náusea				
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Eritema, <i>Rash</i> , Prurido**				Urticária*
Distúrbios dos sistemas musculoesquelético e conjuntivo	Artralgia, dor nas extremidades	Dor óssea, dor lombar				
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Edema periférico, fadiga, dor no local da infusão				

Exames laboratoriais		Aumento de peso				
Lesão, intoxicação e complicações de procedimentos		Reações relacionadas à infusão				
†Reação adversa identificada pós-comercialização ‡Prurido inclui Prurido generalizado †Dor abdominal inclui termos preferenciais de MedDRA de dor abdominal, dor abdominal inferior e dor abdominal superior						

Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listadas por ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC (indivíduos adultos).

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade				Reação anafilática*
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça, Tontura					
Distúrbios vasculares		Rubor				
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Irritação na garganta				
Distúrbios gastrintestinais	Vômito, dor abdominal†	Náusea				
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Prurido**	Eritema, <i>rash</i>				Urticária*
Distúrbios dos sistemas musculoesquelético e conjuntivo	Artralgia, dor nas extremidades, dor lombar	Dor óssea				
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Fadiga	Edema periférico, dor no local da infusão				
Exames laboratoriais		Aumento de peso				
Lesão, intoxicação e complicações de procedimentos	Reações relacionadas à infusão					

*Reação adversa identificada pós-comercialização

**Prurido inclui Prurido generalizado

†Dor abdominal inclui termos preferenciais de MedDRA de dor abdominal, dor abdominal inferior e dor abdominal superior

No programa clínico, as reações de hipersensibilidade ocorreram a partir da primeira infusão (vide item 5. Advertências e Precauções).

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, os pacientes desenvolveram AAD IgG para alfatiglicerase. Em um estudo em pacientes adultos sem tratamento prévio de reposição enzimática, 17 dos 32 pacientes (17 de 32 - 53%), em que foram administrados alfatiglicerase a cada duas semanas, desenvolveram AAD após o tratamento (definidos como AAD-positivos em um ou mais pontos de tempo pós-tratamento). Dois pacientes adicionais foram AAD-positivos no início do estudo, um paciente retirou-se do estudo após desenvolver uma reação alérgica com a primeira dose de alfatiglicerase, e o segundo paciente apresentou títulos baixos constantes de AAD com o tratamento continuado.

Em pacientes pediátricos sem tratamento prévio de reposição enzimática, 2 de 11 (18%) pacientes desenvolveram AAD. Um desses pacientes foi AAD-positivo no início do estudo mas tornou-se AAD-negativo seguindo o tratamento com alfatiglicerase. Em um estudo com pacientes adultos e pediátricos com tratamento prévio de reposição enzimática (N=31; 26 pacientes adultos e 5 pacientes pediátricos), 5 pacientes adultos (16% de todos os pacientes) que migraram do tratamento com imiglucerase para alfatiglicerase a cada duas semanas desenvolveram AAD após a mudança. Nenhum dos pacientes pediátricos com experiência prévia em tratamento de reposição enzimática desenvolveu AAD após mudança do tratamento de imiglucerase para alfatiglicerase. Na população com experiência prévia em tratamento de reposição enzimática, um paciente adulto e dois pediátricos adicionais que mudaram da imiglucerase foram AAD-positivos no início do estudo, mas AAD-negativos seguindo o tratamento com alfatiglicerase. A relevância de AAD a eventos adversos atualmente não é clara (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

Utilizando ensaios de anticorpos neutralizantes de sensibilidade limitada, dois pacientes adultos sem tratamento prévio (aos 24 meses de tratamento com alfatiglicerase) e um paciente adulto que mudou de imiglucerase (aos 9 meses de tratamento com alfatiglicerase) foram determinados como positivos para a atividade neutralizante em um ensaio *in vitro* de inibição de enzima e como negativos em um ensaio baseado em células. A importância destes achados é desconhecida neste momento.

Os resultados do ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio e podem ser influenciados por vários fatores, tais como: metodologia de ensaio, tratamento da amostra, tempo de recolhimento da amostra, medicação concomitante e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para alfatiglicerase com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganadora.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."

10. SUPERDOSE

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

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS Nº 1.1063.0137.001-0
Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal –
CRF/RJ Nº 3726

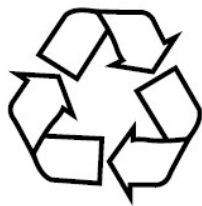
Importado por:

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

Fabricado por:

Pharmacia & Upjohn Co.
Kalamazoo, Michigan – EUA

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - VENDA PROIBIDA AO COMERCIO



ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:	21/01/2021
--	------------

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/10/2014	0817181145	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		1070868/13-5	PRODUTO BIOLÓGICO – REGISTRO DE PRODUTO (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)	25/08/2014	VERSÃO INICIAL	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
09/12/2014	1099607149	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC

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

22/11/2016	251384716 2	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2014	1129545/14-7	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	21.11.2016	USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
21/03/2018	021875318 1	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2018	0166053/18-5 0166064/18-1 0166039/18-0	10401 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária 10396 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão de local de fabricação do produto em sua embalagem secundária 10397 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão do local de fabricação do	05/03/2018	III) DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC

					produto a granel				
15/06/2018		PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
21/01/2021 BUL_BTG_P RF_008		PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Item 09- Adequação das informações conforme RDC 406/2020- relacionadas a instruções de comunicação de reações adversas	VPS	200U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC