

CEREZYME®
(imiglucerase)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável
400 U

CEREZYME®

imiglucerase

APRESENTAÇÕES

CEREZYME 400 U pó liofilizado para solução injetável – um frasco-ampola contendo 424 U de imiglucerase, com uma dose extraível de 400 U após reconstituição, acondicionado em cartucho de cartolina.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de CEREZYME 400 U contém 424 U de imiglucerase, com uma dose extraível de 400 U após reconstituição.

Excipientes: manitol, citrato de sódio, citrato de sódio di-hidratado e polissorbato 80.

Nota: uma unidade de enzima (U) é definida como a quantidade de enzima que catalisa a hidrólise de um micromol do substrato sintético p-nitrofenil-β-D-glicopiranosídeo (pNP-Glc) por minuto a 37°C.

As soluções reconstituídas têm pH de, aproximadamente, 6,1.

Ácido cítrico e / ou hidróxido de sódio pode ser adicionado no momento da produção, para ajustar o pH.

1. INDICAÇÕES

CEREZYME é indicado para terapia de reposição enzimática de longo prazo em pacientes pediátricos ou adultos com diagnóstico confirmado de doença de Gaucher, que produz uma ou mais das seguintes condições: anemia, trombocitopenia, distúrbios ósseos, hepatomegalia e / ou esplenomegalia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo duplo-cego randomizado de grupos paralelos, os efeitos terapêuticos de CEREZYME (imiglucerase) foram comparados com os efeitos de uma preparação obtida de fonte natural [Ceredase™ (αglucerase)] em 30 pacientes acompanhados durante nove meses. Os produtos foram infundidos a cada duas semanas com dose de 60 U/kg. Os resultados mostraram que, ao final do estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento, no índice ou na extensão de melhora nos níveis de hemoglobina, na contagem de plaquetas, na fosfatase ácida sérica, na atividade da enzima de conversão da angiotensina e nos volumes do fígado e do baço. Ao final do período de seis meses, houve aumento médio de 17,9 g/L nos níveis de hemoglobina; ao final de nove meses, os níveis de hemoglobina estavam significativamente aumentados em ambos os grupos de tratamento. Todos os pacientes apresentavam trombocitopenia antes do tratamento. Cerca da metade dos pacientes (sete de 15) em cada grupo apresentou aumento na contagem de plaquetas, de 20% e 40% ou mais durante os períodos de tratamento de seis e nove meses, respectivamente. Todos os pacientes apresentavam volume aumentado de fígado e baço. As reduções globais no volume hepático em seis e nove meses foram de 12,4% e 19%, respectivamente, e no volume esplênico foram de 34,7% e 44,6%. As reduções nos níveis de fosfatase ácida e da enzima de conversão da angiotensina foram de cerca de 30% em ambos os grupos. No entanto, houve diferença significativa na incidência de formação de anticorpos IgG, maior no grupo tratado com a preparação de fonte natural (40%) do que no grupo tratado com a preparação recombinante [CEREZYME (imiglucerase)], mostrando que essa preparação é menos antigênica que a forma natural.¹

A resposta do esqueleto ao tratamento de reposição enzimática para a doença de Gaucher tipo 1 foi avaliada em 12 indivíduos (quatro adultos e oito crianças) que receberam 60 U/kg de peso de CEREZYME a cada duas semanas durante 24 meses e, depois, 15 U/kg de peso a cada duas semanas até completar 42 meses de tratamento. A composição lipídica da medula óssea começou a apresentar melhora a partir do sexto mês e, após o período de 42 semanas, foi demonstrada melhora significativa no escore de ressonância magnética, na cintilografia quantitativa marcada com xenon e nas alterações químicas quantitativas da imagem; esta última, que é considerada a técnica mais sensível, demonstrou dramática normalização do conteúdo gorduroso da medula óssea em todos os pacientes. O aumento bruto da massa óssea, tanto trabecular quanto cortical, avaliado pela medida da espessura cortical e por tomografia computadorizada quantitativa de dupla energia, respectivamente, ocorreu em dez pacientes.²

Referências:

- 1) Grabowski GA., et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Int Med* 122(1): 33-39, 1995.
- 2) Rosenthal DI., et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses in macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 96: 629-637, 1995.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CEREZYME é um análogo da enzima humana β -glicocerebrosidase, produzido por tecnologia de DNA recombinante. A β -glicocerebrosidase (β -D-glicosil-N-acil esfingosina glicoidrolase; E.C.3.2.1.45) é uma glicoproteína lisossomal que catalisa a hidrólise do glicolípido glicocerebrosídeo, resultando em glicose e ceramida. CEREZYME é produzido pela tecnologia de DNA recombinante utilizando cultura de células de mamíferos (obtidas do ovário de hamster chinês). A imiglucerase purificada é uma glicoproteína monomérica com 497 aminoácidos, contendo quatro locais de N-glicosilação ($M_r = 60,430$). A imiglucerase difere da alglucerase, Ceredase™ glicocerebrosidase de origem placentária – por um aminoácido na posição 495, em que a histidina é substituída por arginina. As cadeias de oligossacarídeos nos locais de glicosilação foram modificadas de maneira a terminarem com resíduos de manose. As estruturas do carboidrato modificado na imiglucerase são, de certa forma, diferentes das estruturas da glicocerebrosidase de origem placentária. Essas cadeias de oligossacarídeos terminando em manose da estrutura da imiglucerase são especificamente reconhecidas por receptores endocíticos para carboidrato, localizados nos macrófagos, células que acumulam lipídio na doença de Gaucher.

Farmacodinâmica

A doença de Gaucher é caracterizada por uma deficiência da atividade da β -glicocerebrosidase, resultando em acúmulo de glicocerebrosídeo nos tecidos de macrófagos, que se tornam aumentados e são encontrados tipicamente no fígado, no baço, na medula óssea e, ocasionalmente, nos pulmões, nos rins e nos intestinos. Sequelas secundárias hematológicas incluem anemia grave e trombocitopenia, além da característica e progressiva hepatoesplenomegalia. Complicações ósseas também ocorrem, como osteonecrose e osteopenia, com fraturas patológicas secundárias. CEREZYME catalisa a hidrólise do glicocerebrosídeo para glicose e ceramida. Em estudos clínicos, CEREZYME melhorou a anemia e trombocitopenia, reduziu o tamanho do baço e do fígado e diminuiu a caquexia em grau semelhante ao produzido pela injeção de alglucerase [Ceredase™].

Farmacocinética

Durante uma hora de infusão intravenosa de quatro doses [7,5; 15; 30 e 60 U/kg] de CEREZYME, o estado de equilíbrio da atividade enzimática é atingido ao final de 30 minutos. Terminada a infusão, a atividade enzimática plasmática declina rapidamente, com meia-vida variando entre 3,6 e 10,4 minutos. A depuração plasmática oscila entre 9,8 e 20,3 mL/min/kg (média $\pm$ desvio padrão = $14,5 \pm 4,0$ mL/min/kg). O volume de distribuição corrigido pelo peso corporal varia de 0,09 a 0,15 L/kg ($0,12 \pm 0,02$ L/kg). Essas variáveis não são influenciadas pela dose ou pela velocidade de infusão. Entretanto, apenas um ou dois pacientes foram estudados com cada dose e velocidade de infusão. A farmacocinética de CEREZYME não parece ser diferente da farmacocinética da alglucerase de origem placentária [Ceredase™].

Em pacientes que desenvolvem anticorpos IgG a CEREZYME, um aparente efeito sobre os níveis séricos da enzima resultou em diminuição do volume de distribuição e de depuração e em aumento da meia-vida de eliminação, quando comparados a pacientes que não desenvolveram anticorpos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CEREZYME é contraindicado para pacientes que já demonstraram hipersensibilidade grave (reação anafilática) à imiglucerase ou a qualquer um dos componentes do medicamento. Os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento, nesses casos, deverão ser cuidadosamente avaliados pelo médico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Aproximadamente 15% dos pacientes tratados com CEREZYME testados até o momento desenvolveram anticorpos IgG durante o primeiro ano de tratamento. O aparecimento de anticorpos IgG ocorreu, na maioria dos casos, dentro dos seis primeiros meses e, muito raramente, após 12 meses. Aproximadamente 46% dos pacientes com anticorpos de IgG detectáveis apresentaram sinais / sintomas de hipersensibilidade.

Pacientes com a presença de anticorpos contra o CEREZYME correm risco maior de apresentar reação de hipersensibilidade. Entretanto, nem todos os pacientes com sintomas de hipersensibilidade tiveram anticorpos IgG detectáveis.

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e choque anafilático, foram relatadas. O tratamento com CEREZYME deve ser feito com cautela nos pacientes que apresentaram sintomas de hipersensibilidade ao produto. Considere o uso de pré-medicação em pacientes com histórico prévio de hipersensibilidade ao produto.

Se ocorrer hipersensibilidade, considere interromper ou retardar temporariamente a infusão e/ou administrar a medicação apropriada.

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, interrompa a administração do CEREZYME e inicie o tratamento médico adequado. Os riscos e benefícios da readministração do CEREZYME após uma hipersensibilidade grave ou reação anafilática devem ser considerados.

Reações associadas à infusão (RAIs), como queimação, desconforto, e edema no local da infusão, angioedema, prurido, erupção cutânea, urticária, desconforto no peito, calafrios, fadiga, pirexia e hipertensão transitória foram observadas em pacientes tratados com CEREZYME (consulte o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

A maioria desses pacientes continuou com sucesso o tratamento após a redução da velocidade de infusão e do pré-tratamento com anti-histamínicos e / ou corticoides.

Precauções Gerais

Em menos de 1% dos pacientes tratados com CEREZYME foi observada a ocorrência de hipertensão pulmonar e pneumonia. Hipertensão pulmonar e pneumonia são complicações conhecidas da doença de Gaucher e foram observadas tanto em pacientes que estavam ou não recebendo CEREZYME, portanto, não foi estabelecida relação causal com o produto.

Pacientes com sintomas respiratórios e sem febre devem ser avaliados quanto à presença de hipertensão pulmonar.

A terapia com CEREZYME deve ser conduzida por médicos experientes no tratamento de pacientes com doença de Gaucher.

Recomenda-se cautela na administração de CEREZYME em pacientes previamente tratados com Ceredase™ (alglucerase injetável), que apresentaram reações de hipersensibilidade e desenvolveram anticorpos contra o medicamento.

Testes laboratoriais úteis para monitorar pacientes

Testes laboratoriais úteis para monitorar a resposta à terapia dos pacientes com doença de Gaucher incluem avaliações hematológicas como níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas.

Avaliações de biomarcadores também ajudam na monitorização dos pacientes; estes incluem quitotriosidase e CCL18.

O monitoramento da resposta à terapia pelos pacientes com doença de Gaucher não deve ser limitado aos testes laboratoriais descritos acima.

É altamente recomendável que os pacientes sejam monitorados periodicamente para a formação de anticorpo IgG. Sugere-se que amostras basais de sangue sejam coletadas antes da primeira infusão, para servir como parâmetro para os títulos de anticorpos em caso de ocorrência de eventos adversos significativos.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade

Não foram feitos estudos em seres humanos e animais para verificar o potencial efeito carcinogênico e mutagênico de CEREZYME ou sobre a fertilidade.

Gestação

Efeitos teratogênicos

Pacientes com doença de Gaucher que engravidam podem experimentar um período de aumento da atividade da doença durante a gravidez e o puerpério. Isso inclui um aumento do risco de manifestações esqueléticas, exacerbação da citopenia, hemorragia e uma maior necessidade de transfusão. Sabe-se que tanto a gravidez quanto a lactação estressam a homeostase de cálcio materna e aceleram a renovação óssea. Isso pode contribuir para a carga da doença esquelética na doença de Gaucher.

Estudos em animais são insuficientes para avaliar os efeitos do CEREZYME na gravidez humana, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. Não se sabe se o CEREZYME passa através da placenta para o feto em desenvolvimento. Não há dados de ensaios clínicos disponíveis sobre gravidezes expostas ao CEREZYME. No entanto, a partir da extensa experiência pós-comercialização, estão disponíveis informações de segurança sobre o uso de CEREZYME em mais de 150 gestações. Esses dados sugerem que o CEREZYME pode ser usado para controlar melhor a progressão da doença de Gaucher subjacente durante a gravidez.

Entre mais de 150 gestações expostas ao CEREZYME, a natureza e a prevalência de malformações congênitas graves e morte fetal não foram diferentes das ocorrências esperadas na população geral. Os dados pós-comercialização disponíveis mostram que o tratamento com CEREZYME em pacientes grávidas levou, na maioria dos casos, a gestações sem complicações e ao nascimento de bebês saudáveis.

Em pacientes grávidas com Gaucher e naquelas que pretendem engravidar, é necessária uma avaliação de risco-benefício do tratamento para cada gravidez. Mulheres sem tratamento prévio devem ser aconselhadas a considerar o início da terapia antes da concepção para atingir a saúde ideal. Em mulheres recebendo tratamento com CEREZYME, deve-se considerar a continuação durante toda a gravidez. É necessário um monitoramento próximo da gravidez e das manifestações clínicas

da doença de Gaucher para a individualização da dose de acordo com as necessidades do paciente e a resposta terapêutica. Deve-se ter cautela ao prescrever para mulheres grávidas.

Não foram realizados estudos de trabalho de parto com CEREZYME. CEREZYME não deve ser administrado durante a gravidez, exceto quando a indicação e a necessidade forem claras e somente após uma cuidadosa análise de risco/benefício ter sido realizada por um médico tanto para a mãe quanto para o feto.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com CEREZYME. Também não se sabe se CEREZYME pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida, ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. CEREZYME não deve ser administrado durante a gravidez, exceto quando a indicação e a necessidade forem claras após uma cuidadosa análise de risco/benefício realizada por um médico.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se CEREZYME é excretado no leite humano. Entretanto, como muitas drogas o são, deve-se ter cautela quando CEREZYME é administrado a mães que amamentam.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em pacientes idosos

Não se sabe se CEREZYME age exatamente da mesma forma em idosos e adultos jovens. O médico deverá observar cuidadosamente os efeitos do medicamento nesses pacientes.

Uso em pacientes pediátricos

A eficácia e a segurança de CEREZYME foram estabelecidas em pacientes com idade entre 2 e 16 anos. O uso do produto nessa faixa etária é respaldado pela evidência de estudos clínicos adequados e bem controlados de CEREZYME e Ceredase™ (αglucerase) em pacientes pediátricos e adultos e em dados adicionais da literatura e da experiência pós-comercialização de longo prazo. CEREZYME foi administrado em pacientes com menos de dois anos de idade, mas a eficácia e a segurança em pacientes nessa faixa etária não foram estabelecidas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não há efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou utilizar maquinaria pesada com o uso de CEREZYME.

Este medicamento pode causar doping devido à presença de manitol, que pode atuar como um agente mascarante para outras substâncias que causam doping.

Este medicamento contém 41 mg de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

CEREZYME pode ser administrado mesmo após o paciente ter se alimentado. Não é aconselhável ingestão de bebidas alcoólicas no dia da infusão.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa e interação com plantas medicinais.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-substância química (álcool e nicotina).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-exame laboratorial e não laboratorial.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentos-doenças.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

CEREZYME deve ser conservado entre 2°C e 8°C.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Após reconstituição, manter CEREZYME armazenado entre 2°C e 8°C por até 12 horas. Quando diluído em cloreto de sódio, 0,9% é estável por 24 horas, quando armazenado entre 2°C e 8°C.

Características físicas e organolépticas

CEREZYME é fornecido como pó liofilizado estéril, não pirogênico, branco a quase branco. Após reconstituição, é um líquido límpido incolor, livre de material particulado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Reconstituição de CEREZYME

No dia de uso, após determinada a quantidade correta de CEREZYME a ser administrada ao paciente, cada frasco-ampola de CEREZYME deve ser reconstituído adequadamente com água para injeção, USP. Evitar impactos fortes da água para injeção no pó e, misturando suavemente, evite a formação de espuma na solução. Após reconstituição, a concentração do produto é de 40 U/mL.

CEREZYME reconstituído deve ser inspecionado visualmente antes do uso. Sendo uma solução proteica, uma leve floculação (descrita como fibras finas translúcidas) ocorre ocasionalmente após diluição. A solução diluída pode ser filtrada por meio de filtro de linha de 0,2 µm durante a administração. Qualquer frasco-ampola que apresente partículas opacas ou alteração da coloração não deve ser utilizado.

A concentração final e os volumes de administração estão demonstrados na Tabela 1 a seguir:

Tabela 1 – Concentração final e os volumes de administração

	Frasco-ampola de 400 Unidades (U)
Volume da água estéril para reconstituição	10,2 mL
Volume final do produto reconstituído no frasco-ampola	10,6 mL
Concentração após reconstituição	40 U/mL
Volume a ser retirado	10,0 mL
Unidades de enzima no volume final retirado	400 Unidades

Como CEREZYME não contém substâncias conservantes, após reconstituição, os frascos-ampola devem ser prontamente diluídos com cloreto de sódio 0,9% para injeção, USP, e não devem ser guardados para uso posterior.

Caso não seja possível, depois de aberto e reconstituído com água para injeção, USP, CEREZYME permanece estável por até 12 horas em refrigerador, sob temperatura entre 2°C e 8°C.

Diluição do produto CEREZYME reconstituído

Retirar um volume de 10,0 mL do frasco-ampola de 400 U e, imediatamente, diluir com solução de cloreto de sódio 0,9% para injeção, USP, a um volume final de 100 mL a 200 mL, conforme a dose calculada a ser administrada ao paciente. Misturar a solução para infusão suavemente. CEREZYME é administrado por infusão intravenosa durante 1 a 2 horas.

Técnicas de assepsia devem ser seguidas no procedimento de diluição.

Posologia

CEREZYME é administrado por infusão intravenosa durante uma a duas horas.

A posologia deve ser individualizada para cada paciente e pode variar de 2,5 U/kg de peso corporal três vezes por semana até 60 U/kg a cada duas semanas. O esquema de 60 U/kg a cada duas semanas corresponde à posologia utilizada na maioria dos dados disponíveis. A gravidade da doença pode indicar que o tratamento deve ser iniciado com dose mais alta ou frequência maior de administração. Ajuste de dose deve ser feito em bases individuais, podendo aumentar ou diminuir, dependendo do sucesso terapêutico obtido, determinado pela avaliação rotineira completa das manifestações clínicas do paciente.

A toxicidade relativamente baixa de CEREZYME combinada com a evolução da resposta por longos períodos de tempo permitem que pequenos ajustes de posologia sejam feitos para evitar perdas com descarte de frascos parcialmente utilizados. Assim, a dosagem administrada nas infusões pode ser ligeiramente aumentada ou diminuída, visando utilizar cada frasco-ampola na totalidade, desde que a dose mensal não seja alterada.

Doses de até 240 U/kg a cada duas semanas foram utilizadas em pacientes

A infusão de CEREZYME em casa pode ser considerada para os pacientes que toleraram bem as infusões por vários meses. A decisão de transferir o paciente para infusão em casa deve ser feita após avaliação e recomendação médica. A infusão de CEREZYME pelo paciente ou profissional de saúde em casa requer treinamento por um profissional de cuidados de saúde em um ambiente com instalações clínicas apropriadas. O paciente ou o profissional de saúde vão ser instruídos na técnica de infusão e da necessidade de manutenção de um registro de tratamento. O paciente que apresentar eventos adversos durante a infusão deve parar imediatamente o processo de infusão e buscar a ajuda de um profissional de saúde. As infusões subsequentes podem precisar ocorrer em um ambiente com instalações clínicas apropriadas. A dose e a velocidade de infusão devem permanecer constantes nas infusões domiciliares, e não podem ser alteradas sem a supervisão de um profissional de saúde.

Nota: caso o paciente não compareça ou não realize a infusão no dia marcado, deverá fazê-lo em uma nova data, o mais breve possível, pois a falha nas infusões ou a interrupção das mesmas não trarão os benefícios esperados do tratamento. Para controlar os sintomas da doença de Gaucher, é recomendado que o tratamento com imiglucerase (CEREZYME) seja contínuo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Desde a aprovação de CEREZYME em maio de 1994 nos EUA, a Genzyme vem mantendo um banco de dados internacional pós-comercialização de eventos adversos relatados espontaneamente ou discutidos na literatura médica. A porcentagem de eventos para cada termo de reação adversa relatada foi calculada utilizando o número de pacientes dessas fontes como o denominador para o total de exposição dos pacientes ao produto desde 1994. A exposição real dos pacientes é difícil de ser obtida, por causa da natureza voluntária do banco de dados e à contínua inclusão e perda de pacientes durante o período de tempo considerado. O número real de pacientes expostos a CEREZYME desde 1994 provavelmente é maior que o número estimado a partir dessas fontes de informação voluntárias e, portanto, as porcentagens calculadas para as frequências das reações adversas provavelmente são maiores que as incidências reais.

Experiência adquirida em pacientes tratados com CEREZYME revelou que aproximadamente 13,8% dos pacientes apresentaram eventos adversos considerados relacionados à administração da droga e que ocorreram com aumento de frequência.

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): dispneia*, tosse*, reações de hipersensibilidade, urticaria/angioedema*, prurido* e exantema*.

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): tontura, cefaleia, taquicardia, cianose*, rubor*, hipotensão*, vômito, náusea, dor abdominal, diarreia, dor nas costas, desconforto, ardor, edema ou abscessos estéreis no local da infusão, desconforto torácico*, febre, calafrio e fadiga.

Outras reações possíveis (frequência desconhecida): Hipertensão transitória*

*Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e choque anafilático, foram relatadas. O aparecimento desses sintomas ocorreu durante ou logo após as infusões.

Pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticoides e redução da velocidade de infusão permitiram o uso contínuo de CEREZYME na maioria dos pacientes.

As taxas de incidência não podem ser calculadas a partir dos eventos adversos relatados espontaneamente no banco de dados pós-comercialização. A partir desse banco de dados, os eventos adversos relatados mais comumente em crianças (com idade entre 2 e 12 anos) incluíram: dispneia, febre, náusea, rubor, vômitos e tosse, enquanto em adolescentes (> 12 até 16 anos) e em adultos (> 16 anos), os eventos mais comumente relatados incluíram cefaleia, prurido e exantema.

Além das reações adversas que foram observadas nos pacientes tratados com CEREZYME, edema periférico transitório tem sido relatado para essa classe terapêutica de droga.

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

10. SUPERDOSE

Doses de até 240 U/kg a cada duas semanas foram utilizadas em pacientes e, nesses casos, não foram relatados sinais de toxicidade. Não existem relatos espontâneos ou clínicos de superdose. Em caso de superdose acidental ou intencional, deve-se monitorar o paciente e adotar medidas de suporte adequadas às possíveis reações adversas.

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

DIZERES LEGAIS
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
USO SOB PRESCRIÇÃO
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Registro: 1.8326.0345

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

Produzido por:
Genzyme Ireland Limited
Waterford – Irlanda

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



IB260924A
Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/10/2024.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	VP 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	400 U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
21/10/2024	1443330/24-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/10/2024	1443330/24-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/122	21/10/2024	VP/VPS DIZERES LEGAIS VP 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES /	VP/VPS	400 U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							9. REAÇÕES ADVERSAS		
14/03/2024	0317048/24-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/03/2024	0317048/24-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/122	14/03/2024	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES / 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	400 U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
01/04/2022	1482756/22-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/04/2022	1482756/22-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/04/2022	VP/VPS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	400 U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/02/2021	0580611/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/02/2021	0580611/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/02/2021	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	400 U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
04/06/2020	1768454/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/06/2020	1768454/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/06/2020	VP/VPS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR / DIZERES LEGAIS	VP/VPS	400 U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
04/06/2020	1768454/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/04/2019	0349691/19-1	10408 PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	10/06/2019	VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM	VPS	400 U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC
20/09/2019	2218725/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/03/2019	0291479/19-4	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	VP/VPS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	400 U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2018	0932654/18-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0243932/18-8	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	30/04/2018	VP/VPS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	400 U PÓ LIOF INJ CT FA VD INC