



## MODELO DE BULA

**CEREZYME<sup>®</sup>**  
**(imiglucerase)**

**200U/400U**

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nome comercial:** CEREZYME<sup>®</sup>

**Denominação Comum Brasileira (DCB):** imiglucerase

**Forma farmacêutica:** pó liófilo injetável

**Via de administração:** infusão intravenosa

**Apresentações comercializadas:**

Cartucho com 01 frasco-ampola com 200 U de imiglucerase

Cartucho com 01 frasco-ampola com 400 U de imiglucerase

### USO PEDIÁTRICO E ADULTO

#### Composição

#### CEREZYME<sup>®</sup> 200 U

Cada frasco-ampola de CEREZYME (imiglucerase) 200 U contém:

imiglucerase.....212 U

(quantidade que permite a retirada de 200 U após a reconstituição)

Excipientes: manitol, citrato trissódico, hidrogeno citrato dissódico e polissorbato 80.

#### CEREZYME<sup>®</sup> 400 U

Cada frasco-ampola de CEREZYME (imiglucerase) 400 U contém:

imiglucerase.....424 U

(quantidade que permite a retirada de 400 U após a reconstituição)

Excipientes: manitol, citrato trissódico, hidrogeno citrato dissódico 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- $\beta$ -D-glicopiranosídeo (pNP-Glc) por minuto a 37°C.

\*\* A quantidade de citrato de sódio é o somatório das quantidades de citrato trissódico e hidrogeno citrato dissódico.

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

Ácido cítrico ou hidróxido de sódio, podem ser adicionados no momento da produção para ajustar o pH.



## **II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

### **1. AÇÃO DO MEDICAMENTO**

CEREZYME (imiglucerase) é usado para tratar a doença de Gaucher, que é causada pela pouca quantidade de uma substância natural do seu corpo, chamada enzima glicocerebrosidase. Essa enzima é necessária para seu corpo eliminar um lipídeo (gordura) chamado glicocerebrosídeo. A pouca quantidade de enzima faz com que esse lipídeo se deposite no fígado, baço e medula óssea e, às vezes, nos pulmões, rins e intestinos.

Conseqüências no sistema sangüíneo incluem anemia grave e diminuição da quantidade de plaquetas, dificultando a coagulação, além dos característicos e progressivos aumentos de tamanho do fígado ou do baço. Complicações ósseas também ocorrem como: infarto e necrose de algumas partes ósseas, enfraquecimento dos ossos e fraturas.

CEREZYME (imiglucerase) é uma enzima produzida em laboratório e que substitui a enzima natural glicocerebrosidase, que falta no seu corpo, transformando o lipídeo acumulado em substâncias mais simples, que depois serão eliminadas, melhorando a anemia e aumentando a capacidade de coagulação do sangue, reduzindo os tamanhos do fígado e baço e diminuindo a fraqueza geral muito acentuada.

### **2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO**

CEREZYME (imiglucerase) é indicado para tratamento de reposição enzimática em longo prazo em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Gaucher, que produz uma ou mais das seguintes perturbações: anemia, diminuição de plaquetas com dificuldade de coagulação do sangue, distúrbios ósseos e aumento do fígado ou do baço.

### **3. RISCOS DO MEDICAMENTO**

#### **Contra-indicações**

Verifique com o seu médico, antes de usar CEREZYME (imiglucerase), se você tem alergia às substâncias alglucerase, imiglucerase ou a qualquer outra substância como: alimentos, conservantes químicos ou corantes, mesmo que esses problemas tenham acontecido no passado.



### **Advertências**

Aproximadamente 15% dos pacientes tratados com CEREZYME (imiglucerase) e testados até o momento desenvolveram anticorpos (substâncias que o nosso organismo produz para se defender de micróbios e proteínas estranhas, mas que também podem desencadear reações alérgicas) para a imiglucerase, durante o primeiro ano de tratamento. O aparecimento de anticorpos ocorreu dentro dos 6 primeiros meses, na maioria dos casos, e muito raramente após 12 meses. Aproximadamente 46% desses pacientes apresentaram sintomas de alergia.

Pacientes com a presença de anticorpos têm um risco maior de apresentar alergia, mas estes sintomas podem também aparecer em pacientes que não desenvolveram anticorpos.

O tratamento com CEREZYME (imiglucerase) deve ser feito com cautela nos pacientes que apresentaram sintomas de alergia ao produto.

Reações alérgicas graves foram relatadas em menos de 1% dos pacientes, e, nestes casos, a continuação do tratamento deverá ser realizada com cautela. A maioria desses pacientes continuou com sucesso o tratamento após a redução na velocidade de infusão e pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticóides (medicamentos que previnem reações alérgicas).

### **Precauções**

#### **Gerais**

Em menos de 1% dos pacientes tratados com CEREZYME (imiglucerase) foi observada a ocorrência de aumento da pressão sangüínea nos pulmões e de pneumonia. O aumento da pressão sangüínea nos pulmões e pneumonia são complicações conhecidas da doença de Gaucher e foram observadas tanto em pacientes que estavam, como também naqueles que não estavam, recebendo CEREZYME (imiglucerase); portanto não foi estabelecida uma relação com o medicamento.

Pacientes com sintomas respiratórios devem ser investigados quanto à presença de aumento da pressão sangüínea nos pulmões.

O tratamento com CEREZYME (imiglucerase) deve ser realizado por médicos experientes no cuidado de pacientes com doença de Gaucher.



### **Efeito cancerígeno, deformidades e prejuízo da fertilidade**

Não foram feitos estudos em seres humanos e animais para verificar possíveis efeitos cancerígenos, deformidades ou que prejudicam a fertilidade.

### **Efeitos de deformações do feto**

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com CEREZYME (imiglucerase). Não é conhecido se CEREZYME (imiglucerase) causa dano fetal quando administrado a mulheres grávidas, ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. CEREZYME (imiglucerase) não deve ser administrado durante a gravidez, exceto quando a indicação e necessidade são evidentes e o benefício justifica o risco.

### **Gravidez e Lactação**

Não deixe de avisar seu médico se você está grávida ou pretende engravidar.

Não se sabe se CEREZYME (imiglucerase) passa para o leite materno. Muitos medicamentos passam para o leite materno em pequenas quantidades permitindo o uso seguro na fase de amamentação. Porém, mães que estão tomando CEREZYME (imiglucerase) e que desejam amamentar devem consultar o seu médico antes de fazê-lo.

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

### **Interações medicamentosas**

Não foram conduzidos estudos para avaliar as possíveis interações medicamentosas de CEREZYME (imiglucerase) com outros medicamentos. CEREZYME (imiglucerase) pode ser administrado mesmo após você ter se alimentado. Não é aconselhável, a ingestão de bebidas alcoólicas no dia da infusão.

Evite tomar qualquer outro medicamento sem o conhecimento do seu médico.

### **Interrupção do tratamento**

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção do tratamento antes do tempo previsto pelo seu médico não trará os benefícios esperados deste tratamento.



CEREZYME (imiglucerase) deve ser administrado somente por infusão intravenosa. Não há relatos de administração de CEREZYME (imiglucerase) por outra via.

**NÃO HÁ CONTRA-INDICAÇÃO RELATIVA A FAIXAS ETÁRIAS.**

**INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.**

**INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTIVER FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.**

**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

#### **4. MODO DE USO**

##### **Cuidados de administração**

CEREZYME (imiglucerase) é apresentado como um produto liofilizado, de cor branca a acinzentada.

O tratamento com CEREZYME (imiglucerase) deve ser orientado por médicos com experiência no tratamento de pessoas com doença de Gaucher e realizado em uma clínica ou hospital.

Cada frasco-ampola de CEREZYME (imiglucerase) deve ser reconstituído adequadamente com água para injeção e depois diluído para ser injetado na veia (infusão intravenosa), durante uma a duas horas.

##### Aspecto do medicamento

Após reconstituição, CEREZYME (imiglucerase) deve ser inspecionado visualmente antes do uso. Uma leve floculação (descrita como fibras finas translúcidas) pode ocorrer, ocasionalmente, no líquido após diluição. Porém, qualquer frasco-ampola que apresente partículas opacas ou de coloração alterada não deve ser utilizado.

**CEREZYME® (imiglucerase) deve ser administrado somente por infusão intravenosa.**

**Dose:**



A dose de CEREZYME (imiglucerase) depende da gravidade e desenvolvimento da doença e é decidida pelo seu médico. Ele verificará a eficácia do produto enquanto você estiver recebendo CEREZYME (imiglucerase) para assegurar-se de que a dose prescrita esteja correta.

A dose inicial de CEREZYME (imiglucerase) pode variar de 2,5 unidades por kg de peso corporal (2,5 U/kg), três vezes por semana ou até 60 unidades por kg de peso corporal (60 U/kg), a cada duas semanas.

Se você não comparecer à clínica ou hospital no dia marcado para a infusão, deverá marcar uma nova data, imediatamente, pois a falha de uma infusão, ou a interrupção das mesmas antes do tempo previsto pelo seu médico, não trarão os benefícios esperados deste tratamento.

**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.**

## **5. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas ou desagradáveis, relacionadas à administração de CEREZYME (imiglucerase), relatadas mais comumente incluem enjôo, vômitos, dor abdominal, diarreia, vermelhidão, fadiga, dor de cabeça, febre, tontura, calafrios, dor nas costas e batimentos cardíacos rápidos (taquicardia). Sendo o CEREZYME (imiglucerase) administrado por infusão intravenosa, podem ocorrer reações no local da aplicação, como: desconforto, coceira, ardor, inchaço ou abcesso não infectado. Sintomas sugestivos de reação alérgica incluem: coceira, rubor, urticária, inchaço, desconforto no peito, falta de ar, tosse, coloração azulada da pele devido à diminuição do oxigênio (cianose) e pressão arterial baixa (diminuição da pressão sanguínea). Aproximadamente 15% dos pacientes desenvolvem reações imunológicas (anticorpos); por isso, seu médico sugere que você seja examinado e faça exames de laboratório periodicamente.



## 6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

É improvável que você receba doses acima das doses recomendadas habitualmente. Doses de até 240 U/Kg, a cada duas semanas foram utilizadas em pacientes, e nestes casos, não foram relatados sinais de ação tóxica do medicamento.

Porém, se você receber acidentalmente uma dose mais alta do que a prescrita, informe seu médico imediatamente.

## 7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

### Armazenamento e prazo de validade

CEREZYME (imiglucerase) deve ser armazenado entre 2°C e 8°C, antes do uso e assim o seu prazo de validade é de 24 meses, a partir da data de fabricação, impressa no cartucho.

**Este medicamento, depois de aberto e reconstituído com água estéril para injeção somente poderá ser consumido em 12 horas, desde que guardado sob temperatura entre 2°C e 8°C.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CEREZYME (imiglucerase) é um análogo da enzima humana  $\beta$ -glicocerebrosidase produzido por tecnologia de DNA-recombinante.

A  $\beta$ -glicocerebrosidase ( $\beta$ -D-glicosil-N-acilesfingosina glicoidrolase; E.C.3.2.1.45) é uma glicoproteína lisossomal que catalisa a hidrólise do glicolípídeo, glicocerebrosídeo, resultando em glicose e ceramida.

CEREZYME (imiglucerase) 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 4 locais de N-glicosilação (Mr=60,430). A imiglucerase difere da alglucerase,



glicocerebrosidase de origem placentária, Ceredase<sup>®</sup>, por um aminoácido na posição 495 onde 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 daquelas da glicocerebrosidase de origem placentária. Estas cadeias de oligossacarídeos terminando em manose da estrutura da imiglucerase são especificamente reconhecidas por receptores endocíticos para carboidrato localizados nos macrófagos, as células que acumulam lipídio na doença de Gaucher.

### **Farmacodinâmica / Mecanismo de ação**

A doença de Gaucher é caracterizada por uma deficiência da atividade da  $\beta$ -glicocerebrosidase, resultando em acúmulo de glicocerebrosídeo nos tecidos de macrófagos que se tornam aumentados e são encontrados tipicamente no fígado, baço, medula óssea e ocasionalmente nos pulmões, rins e intestinos. Seqüelas 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 (imiglucerase) catalisa a hidrólise do glicocerebrosídeo para glicose e ceramida. Em estudos clínicos CEREZYME melhorou a anemia e trombocitopenia, reduziu o tamanho do baço e fígado e diminuiu a caquexia em grau semelhante ao produzido pela injeção de alglucerase [Ceredase<sup>®</sup>].

### **Farmacocinética**

Durante uma hora de infusão intravenosa de quatro doses [7,5; 15; 30 e 60 U/kg] de CEREZYME (imiglucerase) o estado de equilíbrio da atividade enzimática é atingido ao final de 30 minutos. Terminada a infusão, a atividade enzimática plasmática declina rapidamente com uma meia-vida variando de 3,6 a 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). Estas 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 do CEREZYME (imiglucerase) não parece ser diferente daquela da alglucerase de origem placentária [Ceredase<sup>®</sup>].

Em pacientes que desenvolvem anticorpos IgG ao CEREZYME (imiglucerase), um aparente efeito sobre os níveis séricos da enzima resultou em uma diminuição do volume de distribuição e de depuração, e, em um aumento da meia-vida de



eliminação, quando comparados a pacientes que não desenvolveram anticorpos (ver “Advertências”).

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um 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® (alglucerase)], em 30 pacientes, acompanhados durante 9 meses. Os produtos foram infundidos a cada duas semanas, na 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 extensão da melhora nos níveis de hemoglobina, contagem de plaquetas, fosfatase ácida sérica, na atividade da enzima de conversão da angiotensina, ou nos volumes do fígado e baço. Ao final do período de 6 meses houve um aumento médio de 17,9 g/L nos níveis de hemoglobina; ao final de 9 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 (7 de 15) em cada grupo apresentou aumento na contagem de plaquetas de 20% e 40% ou mais durante os períodos de tratamento de 6 e 9 meses, respectivamente. Todos os pacientes apresentavam volume aumentado de fígado e baço. As reduções globais no volume hepático em 6 e 9 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, que foi maior no grupo tratado com a preparação de fonte natural (40%) do que no grupo tratado com a preparação recombinante [CEREZYME (imiglucerase)], mostrando que esta preparação é menos antigênica que a forma natural.<sup>1</sup>

A resposta do esqueleto ao tratamento de reposição enzimática para a doença de Gaucher tipo 1 foi avaliada em 12 indivíduos (4 adultos e 8 crianças) que receberam 60 U/kg de peso de CEREZYME (imiglucerase) a cada 2 semanas durante 24 meses, e depois 15 U/kg de peso a cada 2 semanas até completar 42 meses de tratamento. A composição lipídica da medula óssea começou a apresentar melhora a partir dos 6 meses, 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 10 pacientes.<sup>2</sup>

#### 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. INDICAÇÕES**

CEREZYME (imiglucerase) 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.

### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

Não existem contra-indicações conhecidas para o uso de CEREZYME (imiglucerase). O tratamento, entretanto, deverá ser cuidadosamente reavaliado caso surjam evidências clínicas de desenvolvimento de hipersensibilidade ao produto.

### **5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

#### **Condições de conservação**

CEREZYME (imiglucerase) deve ser conservado entre 2°C e 8°C.

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

**Via de administração:**

CEREZYME (imiglucerase) é produto de uso exclusivo por infusão intravenosa.

**Modo de usar:**

Após reconstituição, CEREZYME (imiglucerase) deve ser inspecionado visualmente antes do uso. Sendo uma solução protéica, uma leve floculação (descrita como fibras finas translúcidas) ocorre ocasionalmente após diluição. A solução diluída pode ser filtrada através de um 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.

CEREZYME (imiglucerase) não deve ser usado após a data de vencimento.

**Reconstituição de CEREZYME (imiglucerase)**

No dia de uso, após determinada a correta quantidade de CEREZYME a ser administrada para o paciente, cada frasco-ampola de CEREZYME (imiglucerase) deve ser reconstituído adequadamente com água para injeção, USP. Após reconstituição, a concentração do produto é de 40 U/mL – tanto para CEREZYME (imiglucerase) 200 U, como para CEREZYME (imiglucerase) 400 U.

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



	<b>Frasco-ampola de 200 Unidades (U)</b>	<b>Frasco-ampola de 400 Unidades (U)</b>
Volume da água estéril para reconstituição	5,1 mL	10,2 mL
Volume final do produto reconstituído no frasco-ampola	5,3 mL	10,6 mL
Concentração após reconstituição	40 U/mL	40 U/mL
Volume a ser retirado	5,0 mL	10,0 mL
Unidades de enzima no volume final retirado	200 Unidades	400 Unidades

Como CEREZYME (imiglucrase) não contém substâncias conservantes, após a 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 isso não seja possível, depois de aberto e reconstituído com água para injeção, USP, CEREZYME (imiglucrase) permanece estável por até 12 horas em refrigerador, sob temperatura entre 2°C e 8°C.

#### **Diluição do produto CEREZYME (imiglucrase) reconstituído:**

Retirar um volume de 5,0 mL do frasco-ampola de 200 U (ou 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. CEREZYME é administrado por infusão intravenosa durante 1 a 2 horas.

Técnicas de assepsia devem ser seguidas no procedimento de diluição.

## **6. POSOLOGIA**

CEREZYME (imiglucrase) é administrado por infusão intravenosa durante 1 a 2 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 e pode aumentar ou diminuir, dependendo do sucesso terapêutico obtido, determinado pela avaliação completa rotineira das manifestações clínicas do paciente.

A toxicidade relativamente baixa de CEREZYME (imiglucerase), 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.

Nota: caso o paciente não compareça ao dia marcado para a infusão, deverá ser orientado a 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 deste tratamento.

## **7. ADVERTÊNCIAS**

Aproximadamente 15% dos pacientes tratados com CEREZYME (imiglucerase), e testados até o momento, desenvolveram anticorpos IgG durante o primeiro ano de tratamento. O aparecimento de anticorpos IgG ocorreu dentro dos 6 primeiros meses, na maioria dos casos, 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 (imiglucerase) têm um risco maior de apresentar uma reação de hipersensibilidade. Entretanto, nem todos os pacientes com sintomas de hipersensibilidade tiveram anticorpos IgG detectáveis. É recomendável que a pesquisa de anticorpos IgG seja feita periodicamente durante o primeiro ano de tratamento.

O tratamento com CEREZYME (imiglucerase) deve ser feito com cautela nos pacientes que apresentaram sintomas de hipersensibilidade ao produto.

Reações anafilatóides foram relatadas em menos de 1% dos pacientes e nestes casos a continuação do tratamento deve ser conduzida com cautela. A maioria desses pacientes continuou com sucesso o tratamento após a redução na velocidade de infusão e pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticóides.



## **Precauções**

### **Gerais**

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

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

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

Recomenda-se cautela na administração de CEREZYME (imiglucerase) em pacientes previamente tratados com Ceredase® (alglucerase injetável) e que desenvolveram anticorpos contra o Ceredase® ou que apresentaram reações de hipersensibilidade a este produto.

### **Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade**

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

### **Gestação**

Gestação Categoria C.

**Efeitos teratogênicos:** Não foram realizados estudos sobre reprodução em animais com CEREZYME (imiglucerase). Não se sabe se CEREZYME (imiglucerase) causa dano fetal quando administrado a mulheres grávidas, ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. CEREZYME (imiglucerase) não deverá ser administrado durante a gestação, exceto quando a indicação e necessidade são evidentes e o benefício potencial substancialmente justifica o risco.

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



### **Lactação**

Não se sabe se CEREZYME (imiglucerase) é excretado no leite humano. Entretanto, como muitas drogas são excretadas no leite humano, cautela deve ser tomada quando CEREZYME (imiglucerase) é administrado a mães que amamentam.

## **8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Uso em pacientes idosos**

Não se sabe se CEREZYME (imiglucerase) age exatamente da mesma forma em idosos como em adultos jovens. Nesses casos, o médico deverá observar cuidadosamente os efeitos do medicamento nesses pacientes.

### **Uso em pacientes pediátricos**

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

## **9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

CEREZYME (imiglucerase) pode ser administrado mesmo após o paciente ter se alimentado. Não é aconselhável, a ingestão de bebidas alcoólicas no dia da infusão. Não foram realizados estudos específicos para avaliar o potencial de interações medicamentosas de CEREZYME (imiglucerase).

## **10. REAÇÕES ADVERSAS**

Desde a aprovação do CEREZYME (imiglucerase) em maio de 1994 nos EUA, a Genzyme Inc. 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 devido à 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 ao CEREZYME (imiglucerase) desde 1994 provavelmente é maior do 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 do que as incidências reais.

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

Alguns dos eventos são relacionados com a via de administração, tais como: desconforto, prurido, ardor, edema ou abscessos estéreis no local da punção venosa. Cada um desses eventos ocorreu em menos de 1% da população de pacientes.

Sintomas sugestivos de hipersensibilidade foram notados em aproximadamente 6,6% dos pacientes. O início de tais sintomas ocorre durante ou após a infusão e incluem: prurido, rubor, urticária, angioedema, desconforto torácico, dispnéia, tosse, cianose e hipotensão. Reações anafilactóides foram também relatadas (ver “Advertências”). Cada um desses eventos ocorreu em menos de 1,5% da população de pacientes.

A redução da velocidade de infusão e o pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteróides permitiram a continuação do uso de CEREZYME (imiglucerase) na maioria dos pacientes.

Outras reações adversas, que foram relatadas por cerca de 6,5%, incluem: náusea, dor abdominal, vômito, diarreia, exantema, fadiga, cefaléia, febre, tontura, calafrios, dor nas costas e taquicardia. Cada um destes eventos ocorreu em menos de 1,5% da população total de pacientes.

Os índices de incidência não podem ser calculados 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 (definidas como idade entre 2 e 12 anos) incluíram: dispnéia, febre, náusea, rubor, vômitos e tosse, enquanto em adolescentes (>12 até 16 anos) e em adultos (>16 anos), os eventos mais comumente relatados incluíram cefaléia, prurido e exantema.



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

## **11. SUPERDOSE**

Doses de até 240 U/kg a cada duas semanas foram utilizadas em pacientes, e nestes 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.

## **12. ARMAZENAGEM**

Antes do uso, CEREZYME (imiglucerase) deve ser conservado em sua embalagem original, sob temperatura entre 2°C e 8°C, e seu prazo de validade, nestas condições, é de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa no cartucho.



#### **IV) DIZERES LEGAIS**

**Reg. MS:**

CEREZYME 200 U: 1.2543.0014.001-8

CEREZYME 400 U: 1.2543.0014.002-6

**Farm. Resp.:** Márcia Regina Moscatelli  
CRF-SP 18.713

**Fabricado, envasado e embalado por:**

GENZYME CORPORATION

Allston, MA, 02134, EUA

**Representante no Brasil:**

GENZYME DO BRASIL LTDA.

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Rua Padre Chico, 224

São Paulo – SP – CEP: 05008-010

Indústria Brasileira

**SAC: 0800 77 123 73**

#### **USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

CEREZYME é marca registrada da Genzyme Corporation.

04bCZM0908