



**BULA
DO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**STRENSIQ[®]
alfa-asfotase**

**Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e
Serviços de Administração de Vendas Ltda**

Solução Injetável

**18mg, 28mg, 40mg
(40mg/ml)**

**80mg
(100mg/ml)**

BULA

DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO:

Strensiq[®] (alfa-asfotase) 18mg, 28mg, 40mg e 80mg: embalagens com doze frascos-ampola de solução injetável de uso único.

Strensiq[®] 40 mg/ml solução injetável

Cada frasco-ampola contém 0,45 ml de solução injetável 40mg/ml (18 mg de alfa-asfotase).

Cada frasco-ampola contém 0,7 ml de solução injetável 40mg/ml (28 mg de alfa-asfotase).

Cada frasco-ampola contém 1,0 ml de solução injetável 40mg/ml (40 mg de alfa-asfotase).

Strensiq[®] 100 mg/ml solução injetável

Cada frasco-ampola contém 0,8 ml de solução injetável 100mg/ml (80 mg de alfa-asfotase).

Solução Injetável

Via subcutânea

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Strensiq[®] 40 mg/ml solução injetável

Cada 1 ml de Strensiq[®] (alfa-asfotase) contém:

Alfa-asfotase*40 mg

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, água para injetáveis.

Cada frasco para injetáveis de 0,45 ml contém 18 mg de alfa-asfotase.

Cada frasco para injetáveis de 0,7 ml contém 28 mg de alfa-asfotase.

Cada frasco para injetáveis de 1,0 ml contém 40 mg de alfa-asfotase.

Strensiq[®] 100 mg/ml solução injetável

Cada 1 ml de Strensiq[®] (alfa-asfotase) contém:

Alfa-asfotase*100 mg

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, água para injetáveis.

Cada frasco para injetáveis de 0,8 ml contém 80 mg de alfa-asfotase.

* produzida por tecnologia do ADN recombinante utilizando cultura de células de mamífero do ovário de hamster chinês (CHO).

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Strensiq[®] (alfa-asfotase) é indicado para o tratamento de pacientes com hipofosfatasia (HPP) de início perinatal/infantil e juvenil.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 HPP de Início Perinatal/Infantil

O Estudo ENB-002-08/ ENB-003-08 foi um estudo clínico de 24 semanas de braço único prospectivo em 11 pacientes, 7/11 (64%) eram do sexo feminino e 10/11 (91%) eram caucasianos, com idade entre 3 semanas a 39,5 meses com HPP severa de início perinatal/infantil. HPP severa de início perinatal/infantil foi definida como bioquímica, histórico médico e evidências radiográficas de HPP, bem como a presença de qualquer das seguintes condições: deformidade raquítica torácica, convulsões dependentes de vitamina B6 ou insucesso no desenvolvimento. Dez dos 11 pacientes concluíram o estudo clínico de 24 semanas e continuaram o tratamento na fase de extensão. Nove pacientes foram tratados durante pelo menos 216 semanas (54 meses) e 4 pacientes foram tratados por mais de 240 semanas (60 meses). Os pacientes receberam Strensiq[®] na dose de 3 mg/kg por semana durante o primeiro mês; subsequentemente, foram permitidos aumentos da dose até 9 mg/kg por semana para as variações de peso e/ou para que se tenha a resposta clínica esperada, conforme critério do médico. Dez pacientes necessitaram de aumento da dose de até 6 mg/kg por semana ou superior; 9 pacientes tiveram a dose aumentada entre 4 e 24 semanas após o início do tratamento e 1 paciente teve a dose aumentada após 70 semanas devido à resposta clínica abaixo do ideal. A dose de um paciente foi diminuída de 9 mg/kg por semana para 6 mg/kg por semana, com base em dados de farmacocinética.

O Estudo ENB-010-10 foi um estudo aberto prospectivo com 59 pacientes, 32/59 (54%) eram do sexo feminino e 46/59 (78%) eram caucasianos, com idade entre 1 dia a 78 meses com HPP de início perinatal/infantil. Os pacientes receberam Strensiq[®] na dose de 6 mg/kg por semana durante as primeiras 4 semanas. Dez pacientes receberam aumentos da dose

acima de 6 mg/kg por semana, devido à resposta clínica abaixo do ideal, com aumentos da dose que ocorreram entre 8 e 24 semanas após o início do tratamento. O regime de dosagem recomendado de Strensiq[®] para o tratamento de HPP de início perinatal/infantil é de até 9 mg/kg por semana, administrados por via subcutânea assim como 3 mg/kg três vezes por semana [vide *Posologia e Modo de Usar (8.1)*].

Quarenta e um pacientes foram tratados durante pelo menos 24 semanas (6 meses) e 15 pacientes foram tratados durante pelo menos 96 semanas (24 meses).

Sobrevida e Sobrevida Sem Ventilação

A sobrevida e sobrevida sem ventilação invasiva foram comparadas em pacientes tratados com Strensiq[®] (Estudos ENB-002-08/ ENB-003-08, ENB-010-10) com uma coorte histórica de pacientes não tratados com características clínicas semelhantes (Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1: Sobrevida e Sobrevida Sem Ventilação Invasiva em Pacientes Tratados com Strensiq[®] versus Pacientes de Controle Histórico com HPP de Início Perinatal/Infantil

	Tratados com Strensiq [®]	Controles Históricos
Sobrevida	n = 68	n = 48
Vivos no Ponto de Último Contato (%)	91	27
Razão de Risco (Strensiq [®] /Controle Histórico), Intervalo de Confiança de 95%*	0,14 (0,05, 0,39)	
Estimativa de Kaplan-Meier e Vivos na Idade de 1 Ano (Semana 48) (%)	97	42
Sobrevida Sem Ventilação Invasiva**		
	n = 54	n = 48
Vivos e Sem Ventilação no Ponto de Último Contato (%)	85	25
Razão de Risco (Strensiq [®] /Controle Histórico), Intervalo de Confiança de 95%*	0,21 (0,09, 0,51)	
Estimativa de Kaplan-Meier e Vivos na Idade de 1 Ano (Semana 48) (%)	96	31

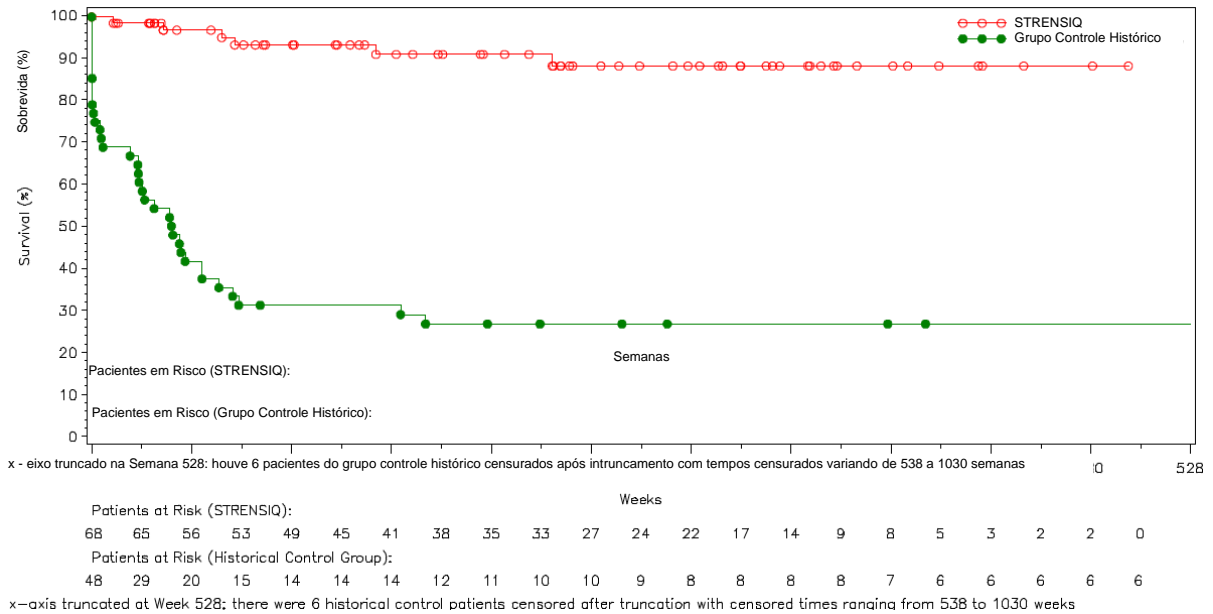
* Ajustado para o ano de diagnóstico.

** Pacientes vivos e não iniciados em ventilação invasiva após o início do tratamento com Strensiq[®] em ventilação invasiva no período basal foram excluídos desta análise.

Em pacientes que necessitaram de qualquer forma de suporte respiratório, 21 de 26 (81%) dos pacientes tratados sobreviveram até de sua última avaliação (média de idade na última avaliação foi de 3,2 anos de idade), versus 1 de 20 (5%) dos controles históricos.

Figura 1: Sobrevida Global em Pacientes Tratados com Strensiq[®] versus Controles Históricos com HPP de Início Perinatal/Infantil

Controle Histórico de Sobrevida Global e Dados de Sobrevida Livre de Ventilação Invasiva extraídos do estudo ENB-011-10 (pacientes agrupados dos estudos ENB-002-08 / EN-003-08 e ENB -010-10 que preencheram os critérios de inclusão do estudo ENB-011-10)



Fonte: Bula aprovada pelo FDA. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>

Manifestações Esqueléticas

Radiografias de 68 pacientes com HPP de início perinatal/infantil tratados com Strensiq®, incluindo 64 pacientes nos Estudos ENB-002-08/ ENB-003-08 e ENB-010-10, e 4 pacientes no Estudo ENB-006-09/ENB-008-10^c [vide Resultados de Eficácia (2.2)], foram examinadas para avaliar o raquitismo relacionado com a HPP usando a escala de Alteração da Impressão Radiográfica (RGI-C) de 7 pontos. Os pacientes com pontuação RGI-C mínima de + 2 foram definidos como "respondedores". Melhoras radiológicas puderam ser observadas no Mês 24; na última avaliação, 50/68 [74%] pacientes tratados foram classificados como respondedores RGI-C. Não há dados comparativos disponíveis a partir dos controles históricos. O intervalo de tempo médio entre o período basal e a última avaliação de RGI-C foi de 24 meses (variação foi de 1 mês a 67 meses).

Dezoito pacientes com HPP de início perinatal/infantil apresentaram fraturas durante o curso do tratamento. Os dados para determinar o efeito de Strensiq® foram insuficientes em fraturas.

Crescimento

Medições de altura e peso (medidas por pontuações z) estavam disponíveis pós-tratamento para 72 pacientes com HPP de início perinatal/infantil, incluindo 68 pacientes incluídos nos Estudos ENB-002-08/ ENB-003-08 e ENB-010-10, e 4 pacientes incluídos no Estudo ENB-006-09/ENB-008-10^c (Tabela 2).

Tabela 2: Medições de Peso e Altura de Início Perinatal/Infantil Conforme Medido Pela Pontuação Z

	Pontuação Z de Altura				Pontuação Z de Peso			
	Período Basal		Última Avaliação		Período Basal		Última Avaliação	
	Média	Min, Max	Média	Min, Max	Média	Min, Max	Média	Min, Max
Estudos ENB-002-08, ENB-003-08 e ENB-010-10* (N=68)	-3.3	-10.1, 0.9	-2.9	-10.6, 0.4	-3.2	-23.8, 0	-2.4	-20.9, 1.1
Estudo ENB-006-09/ENB-008-10 ^c (N=4)**	-2.6	-6.6, -0.7	-1.5	-5.8, 0.4	-2.5	-8.2, -1.0	-1.5	-5.4, 0.5

*O intervalo de tempo médio entre o período basal e a última avaliação foi de 21 meses (variação foi de 1 mês e 72 meses).

** O tempo médio entre o período basal e última avaliação foi de 56 meses (variação foi de 53 meses a 60 meses).

2.2 HPP de Início Juvenil

O Estudo ENB-006-09/ENB-008-10^c foi um estudo clínico prospectivo aberto de 24 semanas que incluiu 8 pacientes com HPP de início juvenil e 5 pacientes com HPP de início perinatal/infantil, 11/13 (85%) eram do sexo masculino e 12/13 (92%) eram caucasianos [vide *Resultados de Eficácia (2.1)*]; na entrada, os pacientes tinham de 6 a 12 anos de idade. Todos os 8 pacientes de início juvenil entraram no estudo de extensão e foram tratados durante pelo menos 48 meses. No início do estudo, os pacientes foram randomizados para receber Strensiq[®] na dose de 6 mg/kg por semana ou 9 mg/kg por semana. Dois pacientes receberam reduções da dose durante o período de tratamento primário, incluindo um paciente que apresentou uma diminuição nos níveis de vitamina B6 e um paciente que apresentou reações recorrentes no local da injeção. Durante a fase de extensão, o regime de dose para todos os pacientes foi inicialmente alterado para 3 mg/kg por semana. A dosagem foi subsequentemente aumentada para 6 mg/kg por semana, nenhum paciente necessitou de doses maiores que 6 mg/kg por semana. O regime de dose recomendado de Strensiq[®] para o tratamento de HPP de início juvenil é de 6 mg/kg por semana [vide *Posologia e Modo de Usar (8.2)*].

Crescimento

Medições de peso e altura (medidas por pontuações z) nos 8 pacientes tratados com Strensiq[®] foram comparadas com uma coorte histórica de 32 pacientes não tratados com características clínicas semelhantes (Tabela 3). Dados de altura e peso para pacientes históricos foram coletados de registros médicos.

Tabela 3: Medições de Peso e Altura em Início Juvenil Medidas por Pontuação Z

	Pontuação Z de Altura				Pontuação Z de Peso			
	Período Basal		Última Avaliação		Período Basal		Última Avaliação	
	Média	Min, Max	Média	Min, Max	Média	Min, Max	Média	Min, Max
Strensiq [®] (N=8)*	-1.5	-3.8, 0	-0.9	-2, 0	-1.1	-3.5, 2.3	0	-1.3, 2.2
Controle (N=32)**	-1.1	-4.9, 2.6	-1.1	-4.9, 1.8	-1.2	-5, 2.1	-1	-5.7, 2.1

*O intervalo de tempo médio entre o período basal e a última avaliação foi de 55 meses (variação foi de 53 mês a 60 meses).

** O tempo médio entre o período basal e última avaliação foi de 61 meses (variação foi de 19 meses a 109 meses).

Manifestações Esqueléticas

Radiografias de 8 pacientes tratados com Strensiq[®] e 32 controles históricos foram comparadas para avaliar o raquitismo relacionado com a HPP usando a escala RGI-C (Impressão de Alteração Radiográfica Global) de 7 pontos. Os pacientes que obtiveram uma pontuação RGI-C de 2 ou superior (correspondente à cura substancial do raquitismo) foram classificados como sendo respondedores ao tratamento. Todos os 8 pacientes tratados foram classificados como respondedores no Mês 54 do tratamento. O tempo médio entre o período basal e últimas avaliações de RGI-C para pacientes do grupo controle foi de 56 meses (variação foi de 8 a 95 meses). Na última avaliação, 2/32 (6%) dos pacientes do grupo controle foram classificados como respondedores.

Oito dos 20 (40%) pacientes com HPP de início juvenil que apresentaram novas fraturas durante o curso do tratamento. Houve dados insuficientes para avaliar o efeito de Strensiq[®] em fraturas.

Marcha / Mobilidade

A marcha foi avaliada usando uma Avaliação de Desempenho da Mobilidade Orientada-Marcha modificada (escala MPOMA-G) em 8 pacientes tratados com Strensiq[®] em intervalos de 6 meses até 36 meses. A mobilidade também foi avaliada usando o Teste de Caminhada de 6 Minutos (6MWT) em 7 dos 8 pacientes. O comprimento do passo melhorou em pelo menos 1 ponto em cada pé em 6/8 pacientes em comparação com 1/6 (17%) pacientes controle. A proporção de pacientes que apresentaram valores percentuais de 6MWT previstos dentro da faixa normal para a idade, sexo e pares combinados de altura aumentou de 0/8 pacientes no período basal para 6/6 pacientes (100%) no Mês 48 e todos os 6 também foram capazes de caminhar longas distâncias neste ponto de tempo em relação ao período basal.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Strensiq[®] é uma formulação de alfa-asfotase, que é uma glicoproteína solúvel composta por duas cadeias polipeptídicas idênticas. Cada cadeia contém 726 aminoácidos com uma massa teórica de 161 kDa. Cada cadeia é constituída pelo domínio catalítico de *Fosfatase Alcalina de Tecido Humano Não Específico* (TNSALP), o domínio de imunoglobulina humana G1 Fc e um peptídeo deca-aspartato usado como um domínio de direcionamento. As duas cadeias polipeptídicas estão covalentemente ligados por duas ligações dissulfeto.

Strensiq[®] é uma fosfatase alcalina não específica de tecido produzida por tecnologia de DNA recombinante em uma linhagem celular de ovário de hamster chinês. TNSALP é uma metalo-enzima que catalisa a hidrólise de fosfomonoésteres com a liberação de fosfato inorgânico e álcool. A alfa-asfotase tem uma atividade específica de 620 a 1250 unidades/mg. Uma unidade de atividade é definida como a quantidade de alfa asfotase necessária para formar 1 µmol de p-nitrofenol a partir de pNPP por minuto a 37°C.

Strensiq[®] é uma solução aquosa estéril, sem conservantes, não pirogênica, límpida, ligeiramente opalescente ou opalescente, incolor a ligeiramente amarelada, com algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas, para administração subcutânea. Strensiq[®] é apresentado em frascos de vidro de uso único contendo alfa-asfotase; fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado; fosfato de sódio monobásico, monoidratado; e cloreto de sódio à um pH entre 7,2 e 7,6. A Tabela 4 descreve o conteúdo das apresentações dos frascos de Strensiq[®].

Tabela 4: Conteúdo das Apresentações dos Frascos de Strensiq[®]

Ingrediente	Quantidade por Frasco			
	18 mg/0.45 mL	28 mg/0.7 mL	40 mg/mL	80 mg/0.8 mL
Alfa-asfotase	18 mg/0.45 mL	28 mg/0.7 mL	40 mg/mL	80 mg/0.8 mL
Fosfato de sódio dibásico, hepta-hidratado	2.48 mg	3.85 mg	5.5 mg	4.4 mg
Fosfato de sódio monobásico, monoidratado	0.28 mg	0.43 mg	0.62 mg	0.5 mg
Cloreto de sódio	3.94 mg	6.13 mg	8.76 mg	7.01 mg

3.1 Mecanismo de Ação

A HPP é causada por uma deficiência na atividade da enzima TNSALP (*Fosfatase Alcalina de Tecido Humano Não Específico*), o que resulta em elevações em vários substratos da TNSALP, incluindo pirofosfato inorgânico (PPi). Níveis extracelulares elevados de PPi bloqueiam o crescimento de cristais de hidroxiapatita que inibem a mineralização óssea e provocam uma acumulação de matriz óssea não mineralizada, que se manifesta como raquitismo e deformação óssea em bebês e crianças e como osteomalácia (amolecimento dos ossos), uma vez que as placas de crescimento se fecham, juntamente com fraqueza muscular. A reposição da enzima TNSALP após tratamento com Strensiq[®] reduz os níveis de substrato da enzima.

3.2 Farmacodinâmica

Pacientes com HPP de início Perinatal/infantil e juvenil tratados com Strensiq[®] tiveram reduções em substratos TNSALP (*Fosfatase Alcalina de Tecido Humano Não Específico*) plasmáticos, PPI e piridoxal 5'-fosfato (PLP) dentro de 6 a 12 semanas de tratamento. Reduções nos níveis plasmáticos de PPI e PLP não se correlacionam com os resultados clínicos.

Dados de biópsia óssea de pacientes com HPP de início perinatal/infantil e de início juvenil tratados com Strensiq[®] demonstraram reduções no volume de osteoide e espessura indicando uma melhor mineralização óssea.

3.3 Farmacocinética

Com base em dados de 38 pacientes com HPP, a farmacocinética da alfa-asfotase apresenta proporcionalidade à dose ao longo do intervalo de dose de 0,3 mg/kg a 3 mg/kg e parece ser independente do tempo. A exposição no estado de equilíbrio foi alcançada tão cedo quanto três semanas após a administração da primeira dose. A meia-vida de eliminação, após administração subcutânea foi de aproximadamente 5 dias.

A Tabela 5 resume os parâmetros farmacocinéticos após administração de múltiplas doses em 20 pacientes com HPP após a administração subcutânea de Strensiq[®] na dose de 2 mg/kg, três vezes por semana no Estudo 2 (média de idade menor ou igual a 5 anos) e Estudo 3 (idade superior a 5 até 12 anos), indicando que a farmacocinética foi semelhante entre os pacientes nas duas faixas etárias.

Tabela 5: Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos Após Múltiplas Administrações Subcutâneas de Strensiq® em doses de 2 mg/kg três vezes por semana

	Estudo 2	Estudo 3
N	14	6
Idade (anos)	3.4 ± 2.1 (0.2, 6.2)	8.6 ± 2.2 (6.1, 12.6)
Peso no período basal (kg)	11.2 ± 5.0 (2.9, 17.1)	21.2 ± 7.9 (11.4, 35.4)
t _{last} (h)	48.1 ± 0.1 (47.9, 48.3)	48.0 ± 0.1 (48.0, 48.1)
t _{max} (h)	14.9 ± 10.4 (0, 32.2)	20.8 ± 10.0 (11.9, 32.2)
C _{max} (ng/mL)	1794 ± 690 (856, 3510)	2108 ± 788 (905, 3390)
AUC _t (h*ng/mL)	66042 ± 25758 (27770, 119122)	89877 ± 33248 (37364, 142265)
Razão Acumulada ^a	1.5	3.9

^a Os valores da razão refletem o aumento de vezes da AUC_t a partir da Semana 1 com base nos valores médios de AUC_t.

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (faixa). O Estudo 3 inclui pacientes com doença de início perinatal/infantil ou juvenil. t_{last}, tempo para a última concentração; T_{max}, tempo para a concentração máxima; C_{max}, concentração máxima; AUC_t, área sob as curvas de concentração versus tempo durante um intervalo de dosagem de 48 horas

A análise da farmacocinética populacional das concentrações de alfa-asfotase corrobora a dosagem baseada no peso porque o peso corporal é uma importante covariável de depuração da alfa-asfotase. A concentração da formulação teve um impacto sobre a exposição sistêmica da alfa-asfotase em pacientes com HPP. A formulação de concentração mais elevada (frasco de 80 mg/0,8 mL) alcançou uma exposição sistêmica de aproximadamente 25% inferior de alfa-asfotase (isto é, concentrações e AUC), em comparação com as formulações de concentração inferior (frascos de 18 mg/0,45 mL, 28 mg/0,7 mL ou 40 mg/mL) na mesma dose de Strensiq® [vide *Posologia e Modo de Usar* (8)].

A formação de anticorpos anti-droga resultou em exposição sistêmica reduzida de alfa-asfotase.

Dados de toxicologia não clínica

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Comprometimento da Fertilidade

Os estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou estudos para avaliar o potencial mutagênico não foram realizados com alfa-asfotase. A alfa-asfotase em doses intravenosas de até 50 mg/kg/dia administrados diariamente em ratas prenhes

(aproximadamente 21 vezes a AUC (Area Sob a Curva) humana de 65486 ng.h/mL a 2 mg/kg de dose administrada três vezes por semana para um indivíduo de 50 kg) não demonstrou ter qualquer efeito adverso sobre a fertilidade e desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram relatadas em pacientes tratados com Strensiq[®]. Sinais e sintomas compatíveis com anafilaxia, incluindo dificuldade em respirar, sensação de asfixia, náusea, edema periorbital e tontura. Estas reações ocorreram dentro de poucos minutos após a administração subcutânea de Strensiq[®] e podem ocorrer em pacientes em tratamento por mais de um ano. Outras reações de hipersensibilidade também foram relatadas em pacientes tratados com Strensiq[®], incluindo vômito, febre, dor de cabeça, rubor facial, irritabilidade, calafrios, eritema cutâneo, erupção cutânea, prurido e hipostesia oral [*vide Reações Adversas (9.1)*].

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade severa, descontinuar o tratamento com Strensiq[®] e iniciar o tratamento médico adequado. Considerar os riscos e benefícios da re-administração de Strensiq[®] para pacientes individuais após uma reação severa. Se for tomada a decisão de voltar a administrar o produto, monitorar os pacientes para recidiva dos sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade severa.

5.2 Lipodistrofia

Lipodistrofia localizada, incluindo lipoatrofia e lipohipertrofia, tem sido relatada nos locais de injeção depois de vários meses em pacientes tratados com Strensiq[®] em estudos clínicos [*vide Reações Adversas (9.1)*]. Aconselhar os pacientes a seguir a técnica de injeção adequada e alternar o local de injeção [*vide Posologia e Modo de Usar (8.4)*].

5.3 Reações no local da injeção

A administração de alfa-asfotase pode resultar em reações no local da injeção (incluindo, mas não limitado a eritema, erupção cutânea, descoloração, prurido, dor, pápula, nódulo, atrofia) definidos como qualquer evento adverso relacionado que ocorra durante a injeção ou até o final do dia da injeção [*vide Reações Adversas (9.1)*].

A variação dos locais de injeção pode ajudar na minimização dessas reações. Estes foram geralmente avaliados como não graves, de severidade leve a moderada e autolimitados.

Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes que apresentaram uma reação no local da injeção teve a primeira ocorrência nas primeiras 12 semanas de tratamento com alfa-asfotase, e alguns pacientes continuaram apresentando reações no local da injeção até 1 ou mais anos após o início da administração de alfa-asfotase.

A administração de Strensiq® deve ser descontinuada em qualquer paciente que apresente reações severas à injeção e deve ser administrado tratamento médico apropriado.

5.4 Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. Durante os estudos clínicos, foram detectados anticorpos anti-drogas em pacientes recebendo tratamento com Strensiq® por meio de um imunoenensaio eletroquimiluminescente (LEC). Amostras positivas para anticorpos foram testadas para determinar a presença de anticorpos neutralizantes com base na inibição *in vitro* da atividade catalítica de Strensiq®. Entre 98 pacientes com hipofosfatasia (HPP) incluídos nos estudos clínicos e que possuíam dados de anticorpos pós-basal disponíveis, 76 (78%) apresentaram resultado positivo para anticorpos anti-drogas em algum momento após o início do tratamento com o Strensiq®. Entre os 76 pacientes, 34 (45%) também apresentaram presença de anticorpos neutralizantes. Não foi observada correlação entre o título de anticorpos anti-drogas e os valores de anticorpos neutralizantes (% de inibição). A formação de anticorpo anti-drogas resultou em uma exposição sistêmica reduzida à alfa-asfotase [*vide Características farmacológicas (3)*].

A detecção da formação de anticorpos depende da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de anticorpos positivos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manipulação de amostras, tempo de coleta de amostras, tratamentos concomitantes e doenças subjacentes. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos para Strensiq® com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

Não foram observadas tendências em eventos adversos com base no *status* do anticorpo em ensaios clínicos concluídos. Além disso, os pacientes confirmados como positivos para anticorpos não mostraram sinais de taquifilaxia após administração subcutânea de Strensiq®. Dados de casos pós-comercialização sugerem que o desenvolvimento de anticorpos pode afetar a eficácia clínica

5.5 Calcificações Ectópicas

Pacientes com HPP estão em risco aumentado para desenvolver calcificações ectópicas. Em estudos clínicos com Strensiq®, foram relatados 14 casos (14%) de calcificação ectópica do olho incluindo a córnea e conjuntiva e os rins (nefrocalcinose). Não havia informação suficiente para determinar se os eventos relatados foram ou não compatíveis com a doença

ou devido ao Strensiq[®]. Não foram relatadas alterações visuais ou alterações na função renal resultantes da ocorrência de calcificações ectópicas.

Exames oftalmológicos e ultrassonografias renais são recomendados no período basal e periodicamente durante o tratamento com Strensiq[®] para monitorar sinais e sintomas de calcificações ectópicas oftalmológicas e renais, e para alterações na visão ou função renal.

5.6 Craniossinostose

A craniossinostose como manifestação de hipofosfatase está documentada na literatura publicada e ocorreu em 61,3% dos pacientes entre o nascimento e os 5 anos de idade em um estudo de pacientes pediátricos não tratados com hipofosfatase. A craniossinostose pode levar ao aumento da pressão intracraniana. Recomenda-se monitoramento periódico (incluindo fundoscopia para sinais de papiledema) e intervenção imediata para aumento da pressão intracraniana em pacientes com hipofosfatase com menos de 5 anos de idade.

Em estudos clínicos com alfa-asfotase, eventos adversos de craniossinostose (associados ao aumento da pressão intracraniana), incluindo piora da craniossinostose pré-existente e ocorrência de malformação de Arnold-Chiari, foram relatadas em pacientes com hipofosfatase com menos de 5 anos de idade. Não existem dados suficientes para estabelecer uma relação causal entre a exposição ao Strensiq[®] e a progressão da craniossinostose.

5.7 Paratormônio e cálcio sérico

A concentração sérica de paratormônio pode aumentar em pacientes com hipofosfatase que recebem alfa-asfotase, principalmente nas primeiras 12 semanas de tratamento. Podem ser necessários suplementos de cálcio e vitamina D por via oral [vide 3.2 Farmacodinâmica (3.2)].

Gravidez

Resumo de Risco

Não existem dados humanos disponíveis sobre o uso de Strensiq[®] em gestantes para informar um risco associado à droga. Em estudos de reprodução em animais, a alfa-asfotase administrada por via intravenosa a ratas e coelhas prenhes durante o período da organogênese não mostraram evidências de toxicidade fetal, embriofetalidade ou teratogenicidade com doses que provocavam exposições plasmáticas até 21 e 24 vezes, respectivamente, a exposição à dose recomendada em seres humanos.

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

Dados

Dados em Animais

A alfa-asfotase administrada durante o período de organogênese em ratas (a partir do dia de gestação 6 ao dia 19 pós-parto) e coelhas (nos dias de gestação 7 a 19) com doses intravenosas de até 50 mg/kg/dia, aproximadamente 21 e 24 vezes a AUC (Área Sob a

Curva) humana de 65.486 ng.h/mL a 2 mg/kg administrados três vezes por semana a um indivíduo de 50 kg, respectivamente, não causou quaisquer efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal. Um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratas prenhes não mostraram evidências de efeitos adversos no desenvolvimento pré e pós-natal em doses intravenosas (a partir do dia de gestação 6 até o dia 19 pós-parto) de alfa-asfotase até 50 mg/kg/dia, aproximadamente 21 vezes a AUC (Area Sob a Curva) humana de 65486 ng.h/mL a 2 mg/kg de dose administrada três vezes por semana para um indivíduo de 50 kg.

Lactação

Resumo de Risco

Não existem dados sobre a presença de alfa-asfotase no leite humano, os efeitos no lactente amamentado, ou os efeitos sobre a produção de leite. Os benefícios do desenvolvimento e de saúde do aleitamento materno devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe para Strensiq[®] e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente amamentado devido à alfa-asfotase ou à condição materna subjacente.

Fertilidade

Estudos pré-clínicos de fertilidade foram realizados e não mostraram evidências de efeito sobre a fertilidade e o desenvolvimento embrião-fetal.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de Strensiq[®] foram estabelecidas em pacientes pediátricos. O uso de Strensiq[®] é baseado em 4 estudos clínicos prospectivos, abertos realizados em 99 pacientes adultos e pediátricos com HPP de início perinatal/infantil ou início juvenil. A maioria dos pacientes eram pacientes pediátricos de 1 dia a 16 anos de idade (89/99 [90%]) [vide *Resultados de Eficácia (2)*].

Uso Geriátrico

Nenhum paciente com HPP de início perinatal/infantil ou de início juvenil com 65 anos foram incluídos em estudos clínicos de Strensiq[®]. Portanto, não há informações disponíveis para determinar se pacientes com idades entre 65 anos ou mais respondem diferentemente de pacientes mais jovens.

Insuficiência renal e hepática

A segurança e eficácia de Strensiq[®] em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foram avaliadas e nenhum regime posológico específico pode ser recomendado para esses pacientes.

Capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não são esperados efeitos de Strensiq[®] sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação com alfa-asfotase. Com base na sua estrutura e farmacocinética é improvável que a alfa-asfotase afete o metabolismo relacionado com o citocromo P 450.

A alfa-asfotase contém um domínio catalítico de fosfatase alcalina não específica de tecidos. A administração de alfa-asfotase interfere com a medição de rotina da fosfatase alcalina sérica por laboratórios hospitalares, resultando em medições da atividade da fosfatase alcalina sérica de vários milhares de unidades por litro. Os resultados da atividade da alfa-asfotase não devem ser interpretados como a mesma medição da atividade da fosfatase alcalina sérica devido às diferenças nas características das enzimas.

A fosfatase alcalina é utilizada como o reagente de detecção em muitos ensaios laboratoriais de rotina. Se alfa-asfotase estiver presente em amostras laboratoriais coletadas para análise, valores aberrantes podem ser relatados.

O médico prescritor deve informar ao laboratório que o paciente é tratado com uma medicação que afeta os níveis de fosfatase alcalina. Ensaios alternativos (isto é, utilizando um sistema de reporte não associado à fosfatase alcalina) podem ser considerados em pacientes tratados com Strensiq[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha Strensiq[®] em sua embalagem original, sob refrigeração (2°C – 8°C) e protegido da luz. Não congelar. Não agitar.

Uma vez retirado da refrigeração, Strensiq[®] deve ser administrado dentro de 3 horas. A estabilidade física e química em uso foi demonstrada até 3 horas em temperatura ambiente (até 30°C).

Strensiq[®] está acondicionado em frascos de utilização única, portanto, deve-se descartar qualquer quantidade residual de produto não utilizado.

Validade do medicamento: 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação do produto.

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.

Strensiq[®] é fornecido como uma solução aquosa estéril, não pirogênica, sem conservantes, transparente, ligeiramente opalescente ou opalescente, incolor a ligeiramente amarela; algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas podem estar presentes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1 Dosagem para HPP de Início Perinatal/Infantil

O regime de dose recomendado de Strensiq[®] para o tratamento de HPP de início perinatal/infantil é de 6 mg/kg por semana administrados por via subcutânea das seguintes maneiras:

- 2 mg/kg, três vezes por semana, ou
- 1 mg/kg, seis vezes por semana. Reações no local da injeção podem limitar a tolerabilidade do regime de seis vezes por semana [vide *Reações Adversas (9.1)*].

A dose de Strensiq[®] pode ser aumentada até que se atinja a dose terapêutica, conforme critério médico (a eficácia pode ser avaliada pela melhora no status respiratório, crescimento ou achados radiográficos) até 9 mg/kg por semana administrados por via subcutânea como 3 mg/kg, três vezes por semana.

8.2 Dosagem para HPP de Início Juvenil

O regime de dose recomendado de Strensiq[®] para o tratamento de HPP de início juvenil é de 6 mg/kg por semana, administrados por via subcutânea das seguintes maneiras:

- 2 mg/kg, três vezes por semana, ou
- 1 mg/kg, seis vezes por semana. Reações no local da injeção podem limitar a tolerabilidade do regime de seis vezes por semana [ver *Reações Adversas (9.1)*].

8.3 Tabelas de Preparação e Dosagem Baseada no Peso

Cuidado: Não utilizar o frasco de 80 mg/0,8 mL de Strensiq[®] em pacientes pediátricos com peso inferior a 40 kg, porque a exposição sistêmica da alfa-asfotase alcançada com o frasco de 80 mg/0,8 mL (concentração maior) é menor que a obtida com os frascos de outras concentrações (concentração menor). Uma exposição menor pode não ser adequada para este subgrupo de pacientes [vide *Características Farmacológicas (3.3)*].

1. Determinar o volume necessário para a dose prescrita com base no peso do paciente e a dosagem recomendada. Seguir estes passos para determinar a dose do paciente.

Dose total (mg) = peso do paciente (kg) x dose prescrita (mg/kg)

Volume de injeção total (mL) = Dose total (mg) dividida pela concentração (40 mg/mL ou 80 mg/0,8 mL)

Arredondar o volume total da injeção para o centésimo mais próximo de um mL

Número total de frascos = Volume total de injeção dividido pelo volume do frasco (mL)

2. Determinar a frequência das injeções semanais.
3. Determinar a dose. Os pesos dos pacientes devem ser arredondados para o quilograma mais próximo para determinar a dose. Usar as seguintes tabelas de orientação para os

pacientes que administram 2 mg/kg, três vezes por semana (Tabela 6), 1 mg/kg, seis vezes por semana (Tabela 7) e para os aumentos da dose para 3 mg/kg três vezes por semana, recomendado apenas para pacientes com HPP de início perinatal/infantil [vide *Posologia e Modo de Usar (8.1)*] (Tabela 8).

4. Ao se preparar um volume de injeção superior a 1 mL, dividir o volume igualmente entre duas seringas, e administrar duas injeções. Ao administrar as duas injeções, utilizar dois locais de injeção separados.

Tabela 6: Dosagem Baseada no Peso para Administração de 2 mg/kg Três Vezes por Semana

Peso Corporal (kg)*	Dose Injetar para	Volume Injetar para	Configuração do Frasco
3	6 mg	0.15 mL	18 mg/0.45 mL
4	8 mg	0.2 mL	18 mg/0.45 mL
5	10 mg	0.25 mL	18 mg/0.45 mL
6	12 mg	0.3 mL	18 mg/0.45 mL
7	14 mg	0.35 mL	18 mg/0.45 mL
8	16 mg	0.4 mL	18 mg/0.45 mL
9	18 mg	0.45 mL	18 mg/0.45 mL
10	20 mg	0.5 mL	28 mg/0.7 mL
15	30 mg	0.75 mL	40 mg/mL
20	40 mg	1 mL	40 mg/mL
25	50 mg	1.25 mL	Dois frascos de 28 mg/0.7 mL
30	60 mg	1.5 mL	Dois frascos de 40 mg/mL
35	70 mg	1.75 mL	Dois frascos de 40 mg/mL
40	80 mg	0.8 mL	80 mg/0.8 mL
50	100 mg	1 mL	Dois frascos de 80 mg/0.8 mL
60	120 mg	1.2 mL**	Dois frascos de 80 mg/0.8 mL
70	140 mg	1.4 mL**	Dois frascos de 80 mg/0.8 mL
80	160 mg	1.6 mL**	Dois frascos de 80 mg/0.8 mL

* Não utilizar o frasco de 80 mg/0,8 mL de Strensiq[®] em pacientes pediátricos com peso inferior a 40 kg [vide *Características Farmacológicas (3.3)*].

** Ao se preparar um volume de injeção superior a 1 mL, dividir o volume igualmente entre duas seringas e administrar duas injeções. Ao administrar as duas injeções, utilizar dois locais de injeção separados.

Tabela 7: Dosagem Baseada no Peso para Administração de 1 mg/kg Seis Vezes por Semana

Peso Corporal (kg)*	Dose Injetar para	Volume Injetar para	Configuração do Frasco
3	3 mg	0.08 mL	18 mg/0.45 mL
4	4 mg	0.1 mL	18 mg/0.45 mL

5	5 mg	0.13 mL	18 mg/0.45 mL
6	6 mg	0.15 mL	18 mg/0.45 mL
7	7 mg	0.18 mL	18 mg/0.45 mL
8	8 mg	0.2 mL	18 mg/0.45 mL
9	9 mg	0.23 mL	18 mg/0.45 mL
10	10 mg	0.25 mL	18 mg/0.45 mL
15	15 mg	0.38 mL	18 mg/0.45 mL
20	20 mg	0.5 mL	28 mg/0.7 mL
25	25 mg	0.63 mL	28 mg/0.7 mL
30	30 mg	0.75 mL	40 mg/mL
35	35 mg	0.88 mL	40 mg/mL
40	40 mg	1 mL	40 mg/mL
50	50 mg	0.5 mL	80 mg/0.8 mL
60	60 mg	0.6 mL	80 mg/0.8 mL
70	70 mg	0.7 mL	80 mg/0.8 mL
80	80 mg	0.8 mL	80 mg/0.8 mL
90	90 mg	0.9 mL	Dois frascos de 80 mg/0.8 mL
100	100 mg	1 mL	Dois frascos de 80 mg/0.8 mL

* Não utilizar o frasco de 80 mg/0,8 mL de Strensiq[®] em pacientes pediátricos com peso inferior a 40 kg [vide Características Farmacológicas (3.3)].

Tabela 8: Dosagem Baseada no Peso para Administração de 3 mg/kg Três Vezes por Semana - Apenas para HPP de Início Perinatal/Infantil*

Peso Corporal (kg)**	Dose para Injetar	Volume para Injetar	Configuração do Frasco
3	9 mg	0.23 mL	18 mg/0.45 mL
4	12 mg	0.3 mL	18 mg/0.45 mL
5	15 mg	0.38 mL	18 mg/0.45 mL
6	18 mg	0.45 mL	18 mg/0.45 mL
7	21 mg	0.53 mL	28 mg/0.7 mL
8	24 mg	0.6 mL	28 mg/0.7 mL
9	27 mg	0.68 mL	28 mg/0.7 mL
10	30 mg	0.75 mL	40 mg/mL
15	45 mg	1.13 mL***	Dois frascos de 28 mg/0.7 mL
20	60 mg	1.5 mL***	Dois frascos de 40 mg/mL
25	75 mg	1.88 mL***	Dois frascos de 40 mg/mL

* Um regime de 3 mg/kg três vezes por semana é recomendado apenas para pacientes com HPP de início perinatal/juvenil [*vide Posologia e Modo de Usar (8.1)*]

** Não utilizar o frasco de 80 mg/0,8 mL de Strensiq[®] em pacientes pediátricos com peso inferior a 40 kg [*vide Características Farmacológicas (3.3)*].

*** Ao se preparar um volume de injeção superior a 1 mL, dividir o volume igualmente entre duas seringas e administrar duas injeções. Ao administrar as duas injeções, utilizar dois locais de injeção separados.

5. Examinar a solução no(s) frasco(s) para detecção de partículas e descoloração. Strensiq[®] é fornecido como uma solução aquosa límpida, ligeiramente opalescente ou opalescente, incolor a ligeiramente amarela; algumas pequenas partículas translúcidas ou brancas podem estar presentes. Descartar quaisquer frascos não compatíveis com esta aparência.
6. Montar os suprimentos de injeção. Administrar Strensiq[®] usando seringas de 1 mL estéreis descartáveis e agulhas de injeção de ½ polegada, calibres entre 25 a 29 são recomendados. Para doses superiores a 1 mL, o volume de injeção deve ser dividido igualmente entre duas seringas de 1 mL. Sempre usar uma nova seringa e agulha.
7. Remover a tampa do frasco, preparar de forma asséptica o frasco e inserir a seringa no frasco para retirar a dose prescrita para administração.
8. Remover as bolhas de ar na seringa e verificar a dose correta.

8.4 Administração

Strensiq[®] é apenas para injeção subcutânea.

1. Administrar Strensiq[®] dentro de 3 horas após a remoção do(s) frasco(s) da refrigeração. Retire o(s) frasco(s) de Strensiq[®] da geladeira 15 a 30 minutos antes da injeção para permitir que o líquido atinja a temperatura ambiente. Não aqueça o frasco de Strensiq[®] de nenhuma outra maneira (por exemplo, não aqueça no microondas ou na água quente).
2. Alternar a injeção entre os seguintes locais para reduzir o risco de lipodistrofia: área abdominal, coxa ou deltoide [*vide Advertências e Precauções (5.2), Reações Adversas (9.1)*].
3. NÃO administrar injeções em áreas que estejam avermelhadas, inflamadas ou inchadas.
4. Injetar Strensiq[®] por via subcutânea no local determinado e descartar corretamente a agulha.
5. Os frascos de Strensiq[®] são apenas para utilização única. Descartar qualquer produto não utilizado.

8.5 Informações de aconselhamento ao paciente

Aconselhar os pacientes ou cuidadores sobre o seguinte:

Preparação

- Quando se prepara um volume de injeção superior a 1 mL, dividir o volume igualmente entre duas seringas e administrar duas injeções. Ao administrar as duas injeções, utilizar dois locais de injeção separados.
- Examinar a solução no(s) frasco(s) para detecção de partículas e descoloração.
- Montar os suprimentos de injeção. Administrar Strensiq[®] usando seringas descartáveis estéreis e agulhas de injeção. As seringas devem ser de um volume pequeno o suficiente de forma que a dose prescrita possa ser retirada do frasco com uma exatidão razoável. Sempre usar uma nova seringa e agulha.
- Remover a tampa do frasco, de forma asséptica preparar o frasco e inserir a seringa no frasco para retirar a dose prescrita para administração.
- Remover as bolhas de ar na seringa e verificar a dose correta.

Administração

- Administrar Strensiq[®] dentro de 3 horas após a remoção do(s) frasco(s) da refrigeração. Retire o(s) frasco(s) de Strensiq[®] da geladeira 15 a 30 minutos antes da injeção para permitir que o líquido atinja a temperatura ambiente. Não aqueça o frasco de Strensiq[®] de nenhuma outra maneira (por exemplo, não aqueça no microondas ou na água quente).
- Alternar o local de injeção para reduzir o risco de lipohipertrofia e atrofia no local de injeção.
- NÃO administrar injeções em áreas que estejam avermelhadas, inflamadas ou inchadas.
- Injetar Strensiq[®] por via subcutânea no local determinado e descartar corretamente a agulha.
- Os frascos de Strensiq[®] são apenas para utilização única. Descartar qualquer produto não utilizado.

Reações de Hipersensibilidade

- As reações relacionadas com a administração da injeção podem ocorrer durante e após o tratamento com Strensiq[®]. Informar os pacientes sobre os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade e fazê-los procurar cuidados médicos imediatos em caso de sinais e sintomas.

Lipodistrofia

- Lipohipertrofia (Aumento ou espessamento do tecido) e atrofia localizada (depressão na pele) foram relatados em locais de injeção depois de vários meses. Seguir a técnica de injeção adequada e alternar os locais de injeção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são descritas a seguir e em outros lugares na rotulagem:

- Reações de hipersensibilidade
- Lipodistrofia
- Calcificações Ectópicas

9.1 Reações Adversas em Estudos Clínicos

Uma vez que os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito variáveis, taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de uma droga não podem ser diretamente comparadas às taxas nos estudos clínicos de uma outra droga e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao Strensiq[®] em 99 pacientes com HPP de início perinatal/infantil ou juvenil (idade de 1 dia a 58 anos) tratados com Strensiq[®], a maioria por mais de 2 anos (variando de 1 dia a 312 dias [78 meses]): 51 pacientes receberam pelo menos 96 semanas (24 meses) de tratamento e 39 pacientes receberam 168 semanas (42 meses) ou mais de tratamento.

Reações Adversas Comuns

No geral, as reações adversas mais comuns relatadas foram reações no local de injeção (63%). Outras reações adversas comuns incluíram lipodistrofia (28%), calcificações ectópicas (14%) e reações de hipersensibilidade (12%).

A Tabela 9 resume as reações adversas que ocorreram a uma taxa de pelo menos 10% nos estudos clínicos após a injeção subcutânea de Strensiq[®] pela população de pacientes e regime de dosagem de Strensiq[®].

A frequência das reações no local da injeção, lipodistrofia e calcificação ectópica foram maiores em pacientes com HPP de início juvenil em comparação com pacientes com HPP de início perinatal/infantil.

A maioria das reações no local da injeção resolveram dentro de uma semana. Dois pacientes apresentaram reações no local da injeção, que levaram a reduções da dose de Strensiq[®]. Um paciente mudou da administração seis vezes por semana para 3 vezes por semana como resultado de reações no local da injeção. Um outro paciente apresentou uma reação severa no local da injeção de descoloração no local da injeção e foi retirado do estudo clínico.

Tabela 9: Reações Adversas Relatadas em Pelo Menos 10% dos Pacientes com HPP de Início Perinatal/Infantil ou Juvenil Incluídos nos Estudos Clínicos de Strensiq®

Reação Adversa Categoria ou Termo	HPP de Início Perinatal/ Infantil			HPP de Início Juvenil
	Strensiq® menor ou igual a 6 mg/kg por semana (N=66) n (%)	Strensiq® acima de 6 mg/kg/semana ^a (N=13) n (%)	Total (N=79) n (%)	(N=20) n (%)
Reações no local da injeção	38 (58)	6 (46)	44 (56)	18 (90)
Eritema	29 (44)	3 (23)	32 (41)	15 (75)
Descoloração/ Hipopigmentação	11 (17)	1 (8)	12 (15)	8 (40)
Dor/ Sensibilidade	10 (15)	1 (8)	11 (14)	8 (40)
Prurido/ Coceira	10 (15)	0 (0)	10 (13)	7 (35)
Inchaço	8 (12)	0 (0)	8 (10)	6 (30)
Induração	9 (14)	1 (8)	10 (13)	3 (15)
Mácula	4 (6)	0 (0)	4 (5)	7 (35)
Reação, não especificada de outro modo	6 (9)	1 (8)	7 (9)	4 (20)
Hematoma	6 (9)	0 (0)	6 (8)	4 (20)
Nódulo	2 (3)	0 (0)	2 (3)	2 (10)
Outras reações no local da injeção ^b	10 (15)	3 (23)	13 (17)	4 (20)
Calcificações ectópicas	3 (5)	0 (0)	3 (4)	11 (55)
Lipodistrofia	12 (18)	2 (15)	14 (18)	14 (70)
Atrofia no local da injeção	4 (6)	2 (15)	6 (8)	8 (40)
Hipertrofia no local da injeção	5 (8)	0 (0)	5 (6)	6 (30)
Outra lipodistrofia ^c	4 (6)	0 (0)	4 (5)	1 (5)
Reações de hipersensibilidade	7 (11)	3 (23)	10 (13)	2 (10)
Vômito/emese	2 (3)	2 (15)	4 (5)	2 (10)
Outras reações de hipersensibilidade ^d	6 (9)	2 (15)	8 (10)	2 (10)

^a. As reações adversas são do período combinado de 6 mg/kg e acima (ou seja, a exposição total à droga independentemente das doses iniciais e intermediárias, desde que o paciente tenha atingido doses > 6 mg/kg).

^b. Outras reações no local da injeção incluem erupção cutânea no local da injeção, inflamação, pápulas, hemorragia, hematoma, urticária, calor, calcificação, massa, cicatriz e celulite.

^c. Outras lipodistrofias incluem lipohipertrofia.

^d. Outras reações de hipersensibilidade incluem eritema/vermelhidão, pirexia/febre, irritabilidade, náusea, dor, rigor/calafrios, hipostesia oral, dor de cabeça, rubor e anafilaxia.

Reações Adversas Menos Comuns

As reações adversas que ocorreram em taxas inferiores a 1% incluíram:

- Hipocalcemia
- Cálculos renais
- Hepatite crônica
- Diminuição da vitamina B6

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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A dose máxima de alfa-asfotase utilizada em estudos clínicos é de 28 mg/kg/semana. Nenhuma toxicidade relacionada à dose ou alteração no perfil de segurança foi observada nos estudos clínicos até o momento; portanto, nenhum nível de superdose foi determinado.

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

11. DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.9811.0002

Farm. Resp.: Luciana Maciel Zuicker Maziero, CRF-SP nº 24212

Fabricado por:

Ajinomoto Althea Inc., San Diego, Estados Unidos da América.

Alexion Pharma Internacional Operations Unlimited Company, Athlone, Irlanda

Embalado por (embalagem secundária):

Almac Pharma Services Ltd, Craigavon, Reino Unido

Alexion Pharma Internacional Operations Unlimited Company, Dublin, Irlanda

Registrado por:

Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda

Av. Portugal, 400 - Galpão 3A parte E sala G4

CEP 06.696-060 - Itapevi - SP

CNPJ 10.284.284/0001-49

Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800 7725007

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/05/2020



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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
18/07/2017	1485690175	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2016	1933158/16-4	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	17/07/2017	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
20/12/2017	2295210/17-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	Alteração da Autorização de Funcionamento da Empresa	02/10/2017	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,45 ML 40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,7 ML 40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 1 ML 100 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,8 ML

26/11/2019	3263636/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGIC O - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	ADVERTÊNCIA S E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,45 ML 40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,7 ML 40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 1 ML 100 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,8 ML
04/02/2020	0350868/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGIC O - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2019	0307922/19-8	1923 – PRODUTO BIOLÓGIC O – Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	27/01/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,45 ML 40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,7 ML 40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 1 ML 100 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,8 ML

NA	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGIC O - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2020	1128886/20-8	1513 - PRODUTO BIOLÓGIC O - Alteração dos cuidados de conservaçã o	18/05/2020	CUIDADOS DE ARMAZENAME NTO DO MEDICAMENT O POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,45 ML 40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,7 ML 40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 1 ML 100 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,8 ML
----	----	--	------------	--------------	--	------------	--	--------	--