



GLAMETIX

Acetato de Glatirâmer

Solução injetável

20 mg/mL

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

GLAMETIX

acetato de glatirâmer

20mg/mL

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 20 mg/mL em seringa preenchida.

GLAMETIX (acetato de glatirâmer) é apresentado em embalagem contendo 28 seringas preenchidas de uso único com 1 mL de solução estéril para injeção.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 1 mL de GLAMETIX (acetato de glatirâmer) solução injetável contém:

Acetato de glatirâmer*..... 20 mg

Excipientes: manitol e água para injetáveis.

* Acetato de glatirâmer, a substância ativa de GLAMETIX, também conhecido como copolímero-1, é o sal acetato de polipeptídeos sintéticos, contendo 4 aminoácidos de ocorrência natural: ácido L-glutâmico, L-alanina, L-tirosina e L-lisina, em fração molar entre 0,129-0,153; 0,392-462; 0,086-0,100 e 0,300-0,374, respectivamente. O peso molecular médio do acetato de glatirâmer está entre 5.000 e 9.000 daltons.

Cada 20 mg de acetato de glatirâmer equivalem a 18 mg de glatirâmer.

O pH da solução injetável é de aproximadamente 5,5 a 7,0.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GLAMETIX (acetato de glatirâmer) é indicado para reduzir a frequência de recidivas nos pacientes com esclerose múltipla remissiva recidivante* (EMRR). Ainda não existem estudos comprovando o benefício do GLAMETIX em outras formas de esclerose múltipla.

GLAMETIX também é indicado no tratamento de pacientes que apresentaram primeiro episódio clínico bem definido e que apresentem alto risco de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida (EMCD).

* O termo remissiva recidivante é equivalente ao termo remitente-recorrente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

As evidências clínicas que suportam a eficácia do acetato de glatirâmer na redução da frequência de surtos em pacientes com esclerose múltipla remissiva recidivante (EMRR) estão fundamentadas em dois estudos clínicos pivotais controlados por placebo, ambos usando dosagens de acetato de glatirâmer equivalentes a 20 mg/dia (nenhuma outra

dosagem foi estudada em estudos clínicos controlados por placebo em esclerose múltipla remissiva recidivante), além de outros estudos complementares:

Estudo 1

Estudo clínico realizado em centro único, que incluiu 50 pacientes (acetato de glatirâmer n=25; placebo n=25) randomizados para receber doses diárias de 20 mg de acetato de glatirâmer por via subcutânea ou placebo. Os pacientes foram diagnosticados, pelos critérios correntes, como portadores de EMRR e tinham sido acometidos por, pelo menos, duas exacerbações nos últimos dois anos que precederam à seleção para o estudo. Os pacientes podiam se movimentar, conforme evidenciado pela graduação não superior a 6 da Escala Expandida de Incapacitação de Kurtzke (EDSS), uma escala padrão variando de 0 = normal a 10 = morte, válida para esclerose múltipla (EM). Graduação 6 significa que o paciente pode movimentar-se com assistência; graduação 7 significa que o paciente necessita de cadeira de rodas.

Os pacientes foram vistos a cada 3 meses, por um período de 2 anos, assim como em todas as vezes que foram acometidos por uma suposta exacerbação. Para que tivesse havido confirmação de uma exacerbação, um neurologista não informado sobre o estudo clínico deveria documentar sinais neurológicos objetivos, bem como documentar a existência de outros critérios (por exemplo, a persistência de sinais neurológicos por, pelo menos, 48 horas).

O resultado inicial para avaliação, especificado no protocolo, era a proporção de pacientes em cada grupo de tratamento que tivesse permanecido livre de exacerbações durante os dois anos de estudo, mas outros dois resultados também foram especificados como objetivos: 1) a frequência das exacerbações durante o estudo; e 2) a mudança do número de exacerbações, em comparação com a frequência de exacerbações nos dois anos anteriores.

A tabela abaixo mostra o resultado das análises dos três resultados acima descritos, bem como diversas outras avaliações secundárias especificadas no protocolo. Tais análises estão baseadas na população passível de tratamento (isto é, pacientes que tenham recebido ao menos uma dose de tratamento e que tenham tido, pelo menos, uma avaliação de tratamento).

Resultado	acetato de glatirâmer (n = 25)	Placebo (n = 25)	Valor (p)
% Pacientes Sem Recidiva	14 / 25 (56%)	7 / 25 (28%)	0,085
Frequência Média de Recidiva	0,6 / 2 anos	2,4 / 2 anos	0,005
Redução da Taxa de Recidiva comparada ao Pré-Estudo	3,2	1,6	0,025
Tempo Médio da Primeira Recidiva (dias)	> 700	150	0,03
% Pacientes Sem Progressão*	20 / 25 (80%)	13 / 25 (52%)	0,07

* Progressão definida como aumento de, pelo menos, um ponto na EDSS, que persiste por, pelo menos, 3 meses consecutivos.

Estudo 2

O segundo estudo foi estudo clínico multicêntrico de projeto similar ao primeiro, desenvolvido em 11 centros norte-americanos. Um total de 251 pacientes (acetato de glatirâmer n=125; placebo n=126) participaram do estudo. O resultado inicial era a taxa média de recidiva em dois anos. A tabela abaixo apresenta os resultados da análise desses resultados dessa população passível de tratamento, bem como, outras avaliações secundárias.

Resultado	acetato de glatirâmer (n = 125)	Placebo (n = 126)	Valor (p)
Taxa Média de Recidiva	1,19 / 2 anos	1,68 / 2 anos	0,055

% Pacientes Sem Recidiva	42 / 125 (34%)	34 / 126 (27%)	0,25
Tempo Médio da Primeira Recidiva (dias)	287	198	0,23
% Pacientes Sem Progressão*	98 / 125 (78%)	95 / 126 (75%)	0,48
Alteração Média em EDSS	- 0,05	+ 0,21	0,023

Em ambos os estudos, o acetato de glatirâmer demonstrou efeito benéfico claro na taxa de recidivas; com base nestas evidências, demonstra-se a eficácia do acetato de glatirâmer.

Estudo 3

Um terceiro estudo foi um estudo multinacional, no qual parâmetros de ressonância magnética foram utilizados como parâmetros primários e secundários. Um total de 239 pacientes com EMRR (acetato de glatirâmer n=119; Placebo n=120) foram randomizados para tratamento. O critério adotado foi similar ao do segundo estudo, incluindo apenas um critério adicional em que o paciente teria que ter pelo menos uma lesão Gd realçada na ressonância magnética inicial. Os pacientes foram tratados através de modo duplo-cego por 9 meses; durante o tratamento eram submetidos mensalmente a uma ressonância magnética. O parâmetro primário para a fase duplo-cega do estudo foi o número total cumulativo de lesões T1 realçadas por Gd durante os nove meses. A tabela abaixo apresenta os resultados do parâmetro primário, obtidos durante a monitoração da coorte de intenção de tratamento (ITT).

Resultado	acetato de glatirâmer (n = 119)	Placebo (n = 120)	Valor (p)
Média de Números Cumulativos de Lesões T1 Gd realçadas	11	17	0,0030

Estudo 4

Um estudo controlado com placebo incluindo 481 pacientes (acetato de glatirâmer n=243, placebo n=238) foi realizado em pacientes com episódio único bem definido de manifestação neurológica unifocal e com achados de ressonância nuclear magnética (RNM) sugestivos de esclerose múltipla (pelo menos duas lesões cerebrais com mais de 6 mm de diâmetro na imagem da RNM em T2). Qualquer outra doença que não fosse esclerose múltipla e que pudesse melhor explicar os sinais e sintomas daquele paciente foram excluídas.

Durante o período controlado com placebo de até três anos, o acetato de glatirâmer retardou a progressão do primeiro evento clínico para esclerose múltipla clinicamente definida (EMCD) de acordo com os critérios de Poser de uma forma estatisticamente significativa e clinicamente importante, correspondendo a uma redução de risco de 45% (Razão de risco = 0,55; 95% CI [0,40; 0,77], valor de p = 0,0005). A proporção de pacientes que converteu para EMCD foi 43% no grupo placebo e 25% no grupo acetato de glatirâmer. O efeito favorável do tratamento com acetato de glatirâmer sobre o placebo também foi demonstrado em dois desfechos na RNM, isto é, no número de novas lesões em T2 e no volume das lesões de T2. As análises dos subgrupos post-hoc foram realizadas em pacientes com várias características no momento da inclusão para identificar uma população de maior risco de desenvolvimento de um segundo surto. Para aqueles indivíduos com RNM de base apresentando pelo menos uma lesão Gd realçada e 9 ou mais lesões em T2, a conversão para EMCD foi evidente em 50% dos pacientes no grupo placebo vs. 28% dos pacientes no grupo acetato de glatirâmer em 2,4 anos. Para aqueles indivíduos com 9 ou mais lesões em T2 de base, a conversão para EMCD foi

evidente em 45% dos pacientes no grupo placebo vs. 26% nos pacientes com acetato de glatirâmer em 2,4 anos. No entanto, o impacto do tratamento precoce com acetato de glatirâmer na evolução em longo prazo não é conhecido mesmo nestes grupos de alto risco, porque o estudo foi basicamente idealizado para avaliar o período de tempo até um segundo evento. De qualquer forma, o tratamento somente deve ser considerado para pacientes classificados como sendo de alto risco.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Outras Citocinas e Imunomoduladores.

Código ATC: L03AX13.

O acetato de glatirâmer é considerado um agente imunomodulador que altera as respostas autoimunes específicas da esclerose múltipla.

A atividade biológica do GLAMETIX (acetato de glatirâmer) não é totalmente conhecida, mas tem a habilidade de bloquear a indução de EAE (encefalomielite alérgica) em ratos.

Características Químicas

Acetato de glatirâmer, a substância ativa de GLAMETIX, também conhecido como copolímero-1, é o sal acetato de polipeptídeos sintéticos, contendo 4 aminoácidos de ocorrência natural: ácido L-glutâmico, L-alanina, L-tirosina e L-lisina, em fração molar média entre 0,129-0,153; 0,392-462; 0,086-0,100 e 0,300-0,374, respectivamente. O peso molecular médio do acetato de glatirâmer está entre 5.000 e 9.000 daltons.

O acetato de glatirâmer é designado polímero do ácido L-glutâmico com acetato (sal) de L-alanina, L-lisina e L-tirosina. Sua fórmula estrutural é:

$(\text{Glu,Ala,Lys,Tyr})_x \cdot x \text{CH}_3\text{COOH}$

$(\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4 \cdot \text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3)_x \cdot x \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

CAS -147245-92-9

Propriedades Farmacodinâmicas

Resultados pré-clínicos sugerem um mecanismo de ação específico. O acetato de glatirâmer reage de forma cruzada com a proteína básica da mielina (PBM) nos níveis humoral e celular. Além disso, o acetato de glatirâmer liga-se com grande afinidade às proteínas do MHC (Complexo de Histocompatibilidade) de Classe II na superfície das células apresentadoras de antígenos. Estudos *in vitro* demonstram que a afinidade do acetato de glatirâmer é suficiente para competir e, até mesmo, deslocar a proteína básica de mielina (PBM), a glicoproteína oligodendrócito mielínica (GOM) e a proteína proteolipídica (PPL) da ligação ao MHC II. A patogênese da Esclerose Múltipla é melhorada por dois efeitos específicos das ligações do acetato de glatirâmer ao MHC de Classe II sobre as células apresentadoras de antígeno:

- Ativação das células-T supressoras (antígeno-específicas) que irão mediar mecanismos de supressão da doença.
- Competição direta ou mesmo deslocamento da PBM e outros componentes encefalitogênicos associados à mielina para ligar-se ao MHC de classe II, com subsequente inibição das etapas de indução da resposta celular antígeno-específicas, como proliferação de células, secreção de linfocinas e citotoxicidade.

Ambos os efeitos, imagina-se, são iniciados pelas células linfóides próximas ao local da injeção. Não há evidências de que o acetato de glatirâmer cause imunossupressão geral.

Sabendo-se que o acetato de glatirâmer pode alterar funções imunológicas, há preocupações sobre seu potencial para alterar as respostas imunológicas de ocorrência natural. Os resultados de uma bateria limitada de testes projetados para avaliar o risco não chegaram a produzir resultados preocupantes nesse sentido; todavia, não há como excluir definitivamente tal possibilidade.

O acetato de glatirâmer é identificado por anticorpos específicos.

Efeitos Farmacodinâmicos

O fármaco demonstrou ser eficaz e não tóxico tanto curando, suprimindo, prevenindo ou reduzindo a gravidade da encefalomielite alérgica (EAE) aguda ou crônica recidivante experimental, induzidas por substância branca cerebral completa ou por diversas proteínas mielínicas (PMB, PPL) com adjuvante de Freund, nas seguintes espécies de animais:

- Camundongos;
- Ratos;
- Preás (adultos e jovens);
- Coelhos;
- Primatas (macacos rhesus e babuínos).

Propriedades Farmacocinéticas

Os resultados obtidos nos estudos farmacocinéticos, realizados em humanos (voluntários saudáveis) e animais, suportam a hipótese de que uma fração substancial da dose terapêutica administrada aos pacientes via subcutânea é hidrolisada localmente. Contudo, fragmentos grandes de acetato de glatirâmer podem ser reconhecidos pelos anticorpos reativos ao acetato de glatirâmer. Alguma fração do material injetado, intacto ou parcialmente hidrolisado, é supostamente distribuída na circulação linfática, possibilitando o alcance de linfonodos na região, e alguns podem entrar intactos na circulação sistêmica.

Os efeitos terapêuticos são, então, mediados pela distribuição sistêmica das células-T ativadas no local. Portanto, mesmo se forem detectados os níveis sanguíneos do acetato de glatirâmer ou de seus metabólitos, não se espera que sejam capazes de prover o efeito terapêutico.

Foram realizadas tentativas de caracterizar a biodisponibilidade através da administração subcutânea do ¹²⁵I-acetato de glatirâmer em animais. Os estudos demonstraram que o acetato de glatirâmer é absorvido rapidamente no local da injeção subcutânea.

Amostras de soro foram analisadas qualitativamente por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) para estimar a proporção de acetato de glatirâmer intacto e de fragmentos peptídicos relacionados ao acetato de glatirâmer ao longo do tempo. O padrão de eluição do HPLC foi compatível com o do acetato de glatirâmer, três minutos após a injeção. Aos 15 minutos, o padrão de eluição desviou-se para duas espécies menores, distintas e para iodeto livre. Não chegou a ficar claro se as duas espécies menores representavam metabólitos do ¹²⁵I-acetato de glatirâmer ou outras espécies iodetadas não relacionadas, como resultado da troca de iodeto. Tais estudos não foram repetidos em humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

GLAMETIX (acetato de glatirâmer) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao acetato de glatirâmer ou manitol.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração de GLAMETIX (acetato de glatirâmer) deve ser realizada exclusivamente por **via subcutânea**. GLAMETIX não deve ser administrado por via intravenosa ou via intramuscular.

Precauções Gerais

Os pacientes devem ser instruídos sobre técnicas de auto aplicação da injeção de GLAMETIX para garantir a segurança da administração.

Baseado nos dados atuais, não é necessária nenhuma precaução especial para pacientes envolvidos em atividades que requerem alerta mental, como dirigir veículos ou operar máquinas.

Não existem evidências ou experiências que sugerem que a terapia com GLAMETIX provoca abuso ou dependência; entretanto, o risco de dependência não foi sistematicamente avaliado.

O médico deve informar ao paciente que os seguintes sintomas: vasodilatação (rubor), dor torácica, dispneia, palpitações ou taquicardia, podem ocorrer dentro de minutos após a aplicação de GLAMETIX. A maioria desses sintomas é de curta duração e se resolvem espontaneamente sem sequelas.

Reações graves de hipersensibilidade (tais como broncoespasmo, anafilaxia ou urticária) podem ocorrer raramente. Se as reações forem severas, tratamento apropriado deve ser estabelecido e o tratamento com GLAMETIX deve ser descontinuado.

Considerações envolvendo o uso de um produto capaz de modificar a resposta imune

Como o acetato de glatirâmer pode modificar a resposta imunológica, deve-se considerar a possibilidade de que ele possa interferir com a função imunológica. Por exemplo, o tratamento com acetato de glatirâmer poderia, em teoria, interferir com o reconhecimento de antígenos estranhos em uma via que impediria as defesas do organismo contra infecções e o desenvolvimento de tumores. Não há evidências de que isto aconteça, mas ainda não existem avaliações sistêmicas deste risco.

Devido ao fato do acetato de glatirâmer ser um material antigênico, é possível que seu uso possa levar à indução de grupos de respostas indesejadas. Embora não haja evidência de que isto ocorra em humanos, não se deve descartar uma vigilância sistemática sobre tais efeitos.

Embora o acetato de glatirâmer seja utilizado para minimizar as respostas autoimunes para a mielina, há a possibilidade de que uma alteração contínua da imunidade celular, devido a um tratamento crônico com acetato de glatirâmer, possa resultar em efeitos inesperados.

Anticorpos reativos ao acetato de glatirâmer são formados em praticamente todos os pacientes expostos a um tratamento diário com a dose recomendada. Estudos em ratos e macacos têm sugerido que os complexos imunes são depositados nos glomérulos renais. Além disso, em um ensaio controlado com 125 pacientes portadores de EMRR tratados com 20 mg de acetato de glatirâmer, via subcutânea, todos os dias durante 2 anos, os níveis séricos de IgG alcançaram pelo menos 3 vezes os valores iniciais, em 80% dos pacientes após 3 meses do início do tratamento. Após 12 meses de

tratamento, entretanto, 30% dos pacientes mantêm os níveis de IgG de pelo menos 3 vezes os valores iniciais; e 90% mostram níveis acima dos valores iniciais aos 12 meses. Os anticorpos são exclusivamente do subtipo-IgG e predominantemente do subtipo-IgG 1. Nenhum anticorpo tipo IgE pôde ser detectado em nenhum dos 94 testes séricos; contudo, a anafilaxia pode ser associada com a administração da maioria das substâncias desconhecidas, conseqüentemente, o risco não pode ser excluído. Os dados coletados durante o desenvolvimento pré-comercialização não sugerem a necessidade de um monitoramento laboratorial de rotina.

Populações Especiais

Pacientes idosos

GLAMETIX não foi estudado especificamente em pacientes idosos.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de GLAMETIX em pacientes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não foram realizados estudos clínicos prospectivos, randomizados, controlados ou farmacocinéticos em crianças ou adolescentes. No entanto, dados publicados limitados sugerem que o perfil de segurança em adolescentes com idade entre 12 e 18 anos recebendo GLAMETIX 20 mg por via subcutânea diariamente é semelhante ao observado em adultos. No entanto, não existem informações suficientes sobre o uso de GLAMETIX em crianças com menos de 12 anos de idade que permita a recomendação deste uso. Assim sendo, GLAMETIX não deve ser utilizado nesta população.

Pacientes com insuficiência renal

GLAMETIX não foi estudado especificamente em pacientes com insuficiência renal.

Gravidez

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

O acetato de glatirâmer não causou toxicidade ao feto e ao embrião quando administrado a ratos e coelhos durante o período de organogênese em doses subcutâneas de até 37,5 mg/kg/dia (18 a 36 vezes a dose terapêutica humana em uma base de mg/m², respectivamente). Em um estudo pré-natal e pós-natal no qual ratos receberam acetato de glatirâmer via subcutânea do 15º dia de gestação até a lactação, não foram observados efeitos significativos sobre o parto ou no crescimento e desenvolvimento dos filhotes. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Devido ao fato de estudos de reprodução animal não serem sempre preditivos da resposta em seres humanos, o acetato de glatirâmer deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário.

GLAMETIX não é recomendado para uso durante a gravidez.

Lactação

Não é conhecida a extensão da excreção do acetato de glatirâmer ou de seus metabólitos através do leite materno. Como diversos fármacos são excretados pelo leite materno, deve-se ter prudência ao se administrar GLAMETIX a uma paciente em fase de amamentação. Devem ser levados em consideração os riscos e benefícios para a mãe e para a criança.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Baseado nos dados atuais, não é necessária nenhuma precaução especial para pacientes envolvidos em atividades que requerem alerta mental, como dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações entre GLAMETIX (acetato de glatirâmer) e outros fármacos não foram formalmente avaliadas. Os resultados dos ensaios clínicos existentes não sugerem quaisquer interações significativas entre GLAMETIX e as terapias normalmente utilizadas para pacientes com esclerose múltipla (EM), incluindo o uso concomitante de corticosteroides por até de 28 dias.

GLAMETIX não chegou a ser formalmente avaliado em combinação com interferon beta. No entanto, dez pacientes que passaram da terapia com interferon beta para GLAMETIX não relataram eventos adversos inesperados que pudessem ser relacionados ao tratamento.

Interação com alimentos, exames laboratoriais

Não se conhece, até o momento, alguma interação possível de GLAMETIX com alimentos ou com exames laboratoriais.

Incompatibilidades

GLAMETIX não deve ser misturado ou administrado concomitantemente com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO?

GLAMETIX (acetato de glatirâmer) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, devendo ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), protegido da luz.

O tempo e a condição de armazenamento, antes do uso, são responsabilidades do paciente.

O medicamento não deve ser congelado. Se o medicamento for congelado, ele deve ser descartado.

Se o medicamento não puder ser armazenado sob refrigeração, ele pode ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 25°C) uma vez por até um mês. **O medicamento não deve ser mantido nesta temperatura por mais de um mês.** Após este período de um mês, se o medicamento não for utilizado e estiver em sua embalagem original, ele deve ser armazenado novamente sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Nota: Este medicamento é sensível à luz, mantenha-o dentro do cartucho.

Não utilize o medicamento, caso ele apresente partículas.

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.

Características físicas e organolépticas: solução límpida, incolor a levemente amarelada, estéril e apirogênica.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

GLAMETIX (acetato de glatirâmer) foi planejado para autoadministração pelo próprio paciente.

Notas Importantes

- Administrar **exclusivamente** por **Via Subcutânea**. GLAMETIX não deve ser administrado por via intravenosa ou via intramuscular.
- As primeiras injeções devem ser realizadas sob a supervisão de um profissional da área de saúde, devidamente qualificado. As injeções seguintes devem ser realizadas na presença de uma terceira pessoa. Essa pessoa deve estar presente durante a aplicação e nos 30 minutos que se seguem à aplicação.
- Os pacientes devem ser instruídos sobre o uso de técnicas de assepsia quando da administração de GLAMETIX.
- Os pacientes devem ser instruídos sobre o descarte seguro de seringas e agulhas.
- Recomenda-se a não reutilização desse material.
- Para reduzir irritação local e dor, o local de aplicação de GLAMETIX deve ser alterado diariamente. Os locais para aplicação incluem braços, abdômen, quadris e coxas.
- O entendimento dos pacientes e o uso de técnicas assépticas de auto aplicação e procedimentos devem ser periodicamente reavaliados.

Instruções de Uso

1. Antes de utilizar GLAMETIX leia cuidadosamente todas as instruções da bula. Remova somente um blister, contendo a seringa preenchida com a solução injetável, da embalagem e guarde as demais seringas sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).
2. Aguarde, no mínimo 20 minutos, para que a seringa preenchida atinja a temperatura ambiente, para maior conforto durante a aplicação.
3. Lave suas mãos com água e sabão, para prevenir infecções, e não toque em seu cabelo ou pele após a lavagem.
4. Remova a seringa preenchida do blister retirando a película protetora. Antes do uso, observe o líquido da seringa. Se o líquido estiver turvo ou tiver alguma partícula, não utilize a seringa e contate para o atendimento ao consumidor. Se o líquido estiver límpido, coloque a seringa em uma superfície limpa. Se você observar pequenas bolhas de ar dentro da seringa, para evitar perdas de medicamento, não tente expulsar as bolhas de ar da seringa antes de injetar o medicamento.
5. Escolha o local de aplicação. Existem 7 áreas possíveis para injeção em seu corpo: braços, coxas, quadris e abdômen. Alterne o local de injeção todos os dias, isto reduz as chances de irritação ou dor no local da injeção. Não aplique na mesma área mais que uma vez durante a semana. Existem alguns locais mais difíceis para a autoadministração (como a parte de trás do braço), por isso você pode necessitar de ajuda.
6. Limpe a área escolhida para a injeção com um algodão umedecido com álcool isopropílico 70% e deixe o local secar.
7. Segure a seringa como se fosse uma caneta. Remova a proteção da agulha.
8. Com a outra mão, pince suavemente uma porção de aproximadamente 5 centímetros de sua pele entre o dedo indicador e o polegar.

9. Insira a agulha, sob um ângulo de 90°, na pele. Injete o medicamento empurrando o êmbolo constantemente para baixo até a seringa se esvaziar.

10. Puxe a seringa até a agulha sair totalmente da pele.

11. Pressione um chumaço de algodão seco no local da injeção por alguns segundos. Não massageie o local da injeção.

12. Descarte a seringa em recipiente apropriado.

Descarte do material usado

Os pacientes devem ser instruídos sobre o descarte seguro dos materiais em recipiente adequado, seguro e resistente a perfurações.

Posologia

A dose recomendada de GLAMETIX para adultos é de 20 mg de acetato de glatirâmer (uma seringa preenchida), administrada por via subcutânea, uma vez ao dia.

Esquecimento de Dose

Caso o paciente se esqueça de aplicar uma dose, deve ser orientado a fazê-lo o mais rápido possível. A dose não deve ser dobrada para compensar a dose esquecida, devendo a próxima dose ser administrada após 24 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentemente observadas nos estudos clínicos conduzidos com GLAMETIX (acetato de glatirâmer) foram reações no local da injeção, tendo sido relatadas pela maioria dos pacientes em tratamento com GLAMETIX. Nos estudos clínicos controlados, a proporção de pacientes que relataram estas reações adversas, ao menos uma vez, após tratamento com GLAMETIX (70%) foi superior quando comparado com os pacientes que receberam placebo (37%). As reações no local da injeção mais comumente relatadas nos estudos clínicos e no período pós-comercialização foram: eritema, algia, nódulo, prurido, edema, inflamação, hipersensibilidade e raras ocorrências de lipoatrofia e necrose de pele.

Lipoatrofia e necrose de pele

Nos locais de injeção, lipoatrofia localizada e, raramente, necrose de pele foram relatadas após o período de comercialização. A lipoatrofia pode ocorrer no início do tratamento (algumas vezes após vários meses) e é considerada como sendo permanente. Não existe tratamento conhecido para lipoatrofia. Para auxiliar na possível diminuição destes eventos, o paciente deve ser orientado a seguir adequadamente as técnicas de injeção e fazer rodízio dos locais de injeção diariamente.

Reação Imediata Pós-Injeção

Reação adversa associada com ao menos um dos seguintes sintomas foi descrita como Reação Imediata Pós-Injeção: vasodilatação, dor torácica, dispneia, palpitação ou taquicardia, ansiedade, sensação de fechamento da garganta e urticária. Esta reação pode ocorrer em minutos após a aplicação de GLAMETIX. Ao menos um dos sintomas componentes da Reação Imediata Pós-Injeção¹ foi relatada ao menos uma vez por 31% dos pacientes em tratamento com GLAMETIX, comparada com 13% dos pacientes que receberam placebo. Em geral, estes sintomas têm seu início

vários meses após o início do tratamento, embora possam ocorrer no início do curso do tratamento e, certos pacientes podem apresentar um ou vários destes sintomas. Não há certeza se o conjunto desses sintomas chega a constituir uma síndrome específica. Durante o período de pós-comercialização, houve relatos de pacientes com sintomas similares que receberam atendimento médico de emergência. Não se sabe se estes episódios são mediados por um mecanismo imunológico ou não, ou se vários episódios similares observados em um dado paciente têm mecanismos idênticos ou não.

Dor torácica

Em 5 estudos clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13% dos pacientes com esclerose múltipla expostos ao acetato de glatirâmer comparados a 6% dos pacientes expostos ao placebo apresentaram, pelo menos, um episódio que foi descrito como dor torácica transitória. Enquanto alguns desses episódios ocorreram no contexto das reações imediatas após injeção, descritas acima, alguns ocorreram em outros momentos. A relação temporal da dor torácica com a injeção do acetato de glatirâmer não foi estabelecida, embora a dor fosse passageira (geralmente durando apenas alguns minutos) e muitas vezes não relacionada a outros sintomas, aparentemente sem consequências clínicas. Alguns pacientes apresentaram mais de um episódio, e os episódios normalmente começaram, pelo menos, um mês depois do início do tratamento. Não se conhece a patogênese do sintoma.

Estudos Clínicos

Todas as reações adversas que foram mais frequentemente relatadas por pacientes tratados com GLAMETIX vs. pacientes que receberam placebo são apresentadas na tabela abaixo. Estes dados foram obtidos de quatro estudos clínicos pivotais, duplo-cegos, controlados por placebo, nos quais 512 pacientes foram tratados com GLAMETIX e 509 pacientes receberam placebo, por até 36 meses. Três estudos clínicos em esclerose múltipla remissiva recidivante (EMRR) incluíram 269 pacientes tratados com GLAMETIX e 271 pacientes receberam placebo, por até 35 meses. O quarto estudo clínico, conduzido em pacientes que apresentaram primeiro episódio clínico bem definido e que apresentavam alto risco de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida (EMCD), incluiu 243 pacientes em tratamento com GLAMETIX^v e 238 pacientes recebendo placebo, por até 36 meses.

Entre os 512 pacientes tratados com GLAMETIX (acetato de glatirâmer) em estudos controlados com placebo, aproximadamente 5% deles abandonou o tratamento devido a uma reação adversa. As reações adversas mais comumente associadas à interrupção foram: reações no local da injeção, dispneia, urticária, vasodilatação, hipersensibilidade, gravidez não programada, depressão, taquicardia, vertigem e tremor. As reações adversas mais comuns foram: reações no local da injeção, vasodilatação, vermelhidão na pele, dispneia, e dor torácica.

Uma vez que os estudos são realizados em condições bastante variadas, as taxas de reações adversas observadas durante os estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparados às taxas de estudos com outro medicamento, além de poderem não refletir as taxas que são observadas na prática clínica.

¹ Os componentes individuais da Reação Imediata Pós-Injeção são listados na tabela abaixo da respectiva frequência.

As reações adversas relatadas a seguir estão classificadas de acordo com classes de sistemas de órgãos. O agrupamento por frequência das reações adversas é definido de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum

($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecido: frequência não pôde ser estimada com base nos dados disponíveis.

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ($> 1/10$)	Comum ($> 1/100, \leq 1/10$)	Incomum ($> 1/1.000, \leq 1/100$)
Infecções e Infestações	Infecção, gripe	Bronquite, gastroenterite, herpes simplex, rinite, candidíase vaginal*	Abscesso, celulite, furúnculo, herpes zoster, pielonefrite
Neoplasias benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)		Neoplasia benigna de pele, neoplasia	Câncer de pele
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		Linfadenopatia*	Leucopenia, esplenomegalia, trombocitopenia
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade	
Distúrbios endócrinos			Bócio, hipertireoidismo
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Aumento de peso*	Intolerância ao álcool, gota
Distúrbios psiquiátricos	Ansiedade* , depressão	Nervosismo	Sonhos anormais, alucinação, hostilidade, mania, tentativa de suicídio
Distúrbios do sistema nervoso		Disgeusia, enxaqueca, alterações da fala, síncope, tremor*	Convulsão, mioclonia, estupor, defeitos de campo visual
Distúrbios oculares		Diplopia, distúrbios oculares*	Catarata, lesão de córnea, secura ocular, ptose palpebral, midríase
Distúrbios cardíacos		Palpitações* , taquicardia*	Bradycardia sinusal
Distúrbios vasculares	Vasodilatação*		Veia varicosa
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia*	Tosse, rinite sazonal	Epistaxe, hiperventilação, laringoespasmó
Distúrbios gastrintestinais	Náusea*	Caries dentais, disfagia, vômito*	Colite, eructação, ulceração esofageal, hemorragia retal, aumento das glândulas salivares
Distúrbios hepatobiliares		Teste anormal de função hepática	Colelitíase, hepatomegalia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Rash*	Hiperidrose, prurido, distúrbios de pele* , urticária	Angioedema, dermatite de contato, eritema nodoso
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conectivo	Artralgia, dorsalgia*		Artrite, bursite, dor no flanco, atrofia muscular
Distúrbios renais e urinários		Urgência urinária, polaciúria	Hematúria, anormalidade urinária, nefrolitíase

Gravidez, condições puerperais e perinatais			Aborto
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário			Ingurgitamento de mama, disfunção erétil, priapismo, hemorragia vaginal, esfregaço anormal de colo de útero
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia, dor torácica* , reações no local da injeção*¹ , algia*	Calafrios* , edema da face* , atrofia no local da injeção ² , reação local* , edema periférico, edema, piroxia	Reação Imediata Pós-Injeção, necrose no local da injeção

* As reações adversas cujas incidências foram superiores a 2% (> 2/100) no grupo tratado com GLAMETIX vs grupo que recebeu placebo estão identificadas em negrito. As reações adversas que não estão assinaladas com o símbolo * são aquelas cujas diferenças de incidência são iguais ou inferiores a 2% nos dois grupos.

¹ O termo 'reações no local da injeção (diversos tipos)' abrange todos os eventos adversos que ocorrem no local da injeção, exceto atrofia no local da injeção e necrose no local da injeção, que são apresentados separadamente na tabela acima.

² Inclui termos relacionados a lipatrofia localizada nos locais da injeção.

Diferenças nos dados sobre reações adversas que ocorreram em estudos clínicos controlados foram analisados com relação ao sexo. Nenhuma diferença clinicamente significativa foi observada. Noventa e seis por cento dos pacientes nestes estudos clínicos eram caucasianos. A maioria dos pacientes tratados com GLAMETIX tinha idade entre 18 e 45 anos. Consequentemente, os dados foram inadequados para realizar análises de reações adversas relacionadas a grupos etários clinicamente relevantes.

Estudos Clínicos Não Controlados

Na tabela a seguir é apresentada a frequência de reações adversas clínicas menos comumente relatadas. Uma vez que estes relatos incluem reações observadas em estudos abertos e não controlados na fase pré-comercialização (n= 979), o papel de GLAMETIX como causa não pode ser determinado de forma definida. Além disto, a variabilidade associada ao relato das reações adversas e a terminologia utilizada para descrever as reações adversas limitam o valor da estimativa da frequência quantitativa relatada. As frequências de reações são calculadas como o número de pacientes que usaram GLAMETIX e relataram uma reação, dividido pelo número total de pacientes expostos ao GLAMETIX. Todas as reações relatadas são incluídas, exceto aquelas listadas na tabela acima, as muito gerais para serem consideradas informativas, e aquelas que não estariam razoavelmente associadas ao uso do medicamento.

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum (> 1/10)	Comum (> 1/100, ≤ 1/10)	Incomum (> 1/1.000, ≤ 1/100)
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Síndrome de gripe, nódulo no local da injeção	Abscesso, infecção bacteriana, hemorragia no local da injeção, urticária no local da injeção, dor no pescoço	Hematoma no local da injeção, fibrose no local da injeção, face de lua cheia, celulite, edema generalizado, hérnia, abscesso no local da injeção, doença do soro, indisposição, tentativa de suicídio, hipertrofia no local

			da injeção, melanose no local da injeção, lipoma, reação de fotosensibilidade
Distúrbios cardiovasculares		Hipertensão	Hipotensão, ruído ao meio da sístole, sopro sistólico, fibrilação atrial, bradicardia, quarta bulha cardíaca, hipotensão postural, e veia varicosa
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Anorexia, distúrbio gastrintestinal, urgência de evacuação, monilíase oral, alargamento de glândulas salivares, cáries dentárias, e estomatite ulcerativa	Xerostomia, estomatite, sensação de queimação na língua, colecistite, colite, úlcera esofágica, esofagite, carcinoma gastrintestinal, hemorragia gengival, hepatomegalia, aumento do apetite, melena, úlceras na boca, doença do pâncreas, pancreatite, hemorragia retal, tenesmo, descoloração da língua, e úlcera duodenal
Distúrbios endócrinos			Hipotireoidismo
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		Equimose	Leucopenia, anemia, cianose, eosinofilia, hematêmese, linfedema, pancitopenia, e esplenomegalia
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Perda de peso, síndrome de Cushing, cicatrização anormal, e xantoma
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conectivo			Artrite, atrofia muscular, dor óssea, bursite, dor renal, doença muscular, miopatia, osteomielite, dor em tendões, e tenosinovite
Distúrbios do sistema nervoso	Hipertonia	Labilidade emocional, estupor, agitação, confusão, desequilíbrio, nistagmo e vertigem	Afasia, ataxia, convulsão, parestesia perioral, despersonalização, alucinações, hostilidade, hipocinesia, coma, dificuldade de concentração, paralisia facial, diminuição da libido, reação maníaca, piora da memória, mioclonia, neuralgia, reação paranoide, paraplegia, depressão psicótica, e estupor transitório
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Hiperventilação, febre do feno e laringite	Asma, pneumonia, epistaxe, hipoventilação, e alteração da voz
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Exantema e sudorese	Eczema, vermelhidão na pele com pústulas, atrofia da pele, verrugas e nódulo de pele	Pele seca, hipertrofia da pele, dermatite, furunculose, psoríase, angioedema, dermatite de contato, eritema nodoso, dermatite fúngica, vermelhidão com máculas e pápulas, pigmentação, neoplasia benigna da pele, carcinoma de pele, estrias na pele, e vermelhidão vesiculobulbosa

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário		Amenorreia, hematúria, impotência, menorragia, dismenorreia e candidíase vaginal	Vaginite, aumento de mama, carcinoma in situ do colo uterino, fibrose de mama, cálculo renal, noctúria, cisto de ovário, função sexual anormal, e uretrite
Sentidos especiais		Dor de ouvido	Otite externa, úlcera de córnea, neurite óptica, fotofobia, e perda do paladar

Período Pós-Comercialização

A experiência pós-comercialização tem mostrado reações adversas similares às descritas acima. Uma vez que estes eventos são relatados voluntariamente a partir de uma população de tamanho não definido, não é sempre possível estimar de forma confiável a frequência destes sintomas ou estabelecer a relação causal com a exposição ao medicamento. Relatos sobre eventos adversos que ocorreram no tratamento com GLAMETIX não mencionadas acima, recebidas desde a introdução da medicação no mercado e que podem ter ou não uma relação causal com o fármaco, incluem o seguinte:

Organismo como um todo: septicemia, lúpus eritematos sistêmico, hidrocefalia, aumento abdominal, hipersensibilidade no local da injeção, reação alérgica, reação anafilactóide.

Sistema Cardiovascular: trombose, doença vascular periférica, derrame pericárdico, infarto do miocárdio, tromboflebite profunda, oclusão coronária, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, cardiomegalia, arritmia, angina peitoral.

Sistema Digestivo: edema da língua, úlcera estomacal, hemorragia, anormalidades da função hepática, dano hepático, hepatite, eructação, cirrose hepática, colelitíase.

Sistema Sanguíneo e Linfático: trombocitopenia, reação do tipo linfoma, leucemia aguda.

Alterações Metabólicas e Nutricionais: hipercolesterolemia

Sistema Musculoesquelético: artrite reumatoide, espasmo generalizado.

Sistema Nervoso: mielite, meningite, neoplasia do SNC, acidente vascular encefálico, edema cerebral, sonhos anormais, afasia, convulsões, neuralgia.

Sistema Respiratório: embolia pulmonar, derrame pleural, carcinoma pulmonar, febre do feno.

Sensações Especiais: glaucoma, cegueira, defeito no campo visual.

Sistema Urogenital: neoplasma urogenital, anormalidade da urina, carcinoma ovariano, nefrose, insuficiência renal, carcinoma de mama, carcinoma na bexiga, poliúria.

Mutagênese

O acetato de glatirâmer não foi mutagênico em 4 cepas de *Salmonella typhimurium* e 2 cepas de *Escherichia coli* (teste de Ames), ou no ensaio de linfoma em camundongos *in vitro* em células L5178Y. O acetato de glatirâmer foi clastogênico em 2 ensaios separados de aberração cromossômica *in vitro*, em culturas de linfócitos humanos; não foi clastogênico num ensaio *in vitro* em micronúcleos de medula óssea de camundongos.

Carcinogenicidade

Em dois anos de estudo da carcinogenicidade com camundongos, foram administradas doses de até 60 mg/kg/dia de acetato de glatirâmer via subcutânea (até 15 vezes a dose terapêutica humana de 20 mg em base de mg/m²). Nenhum aumento em neoplasias sistêmicas foi observado. Nos machos, do grupo de dose alta (60 mg/kg/dia), mas não nas fêmeas, houve um aumento na incidência de fibrossarcomas nos locais de injeção da injeção. Estes sarcomas foram associados com o dano da pele precipitado por aplicações repetitivas de uma agente irritante sobre uma limitada área da pele.

Em dois anos de estudo da carcinogenicidade com ratos, foram administradas doses de até 30 mg/kg/dia de acetato de glatirâmer via subcutânea (até 15 vezes a dose terapêutica humana de 20 mg em base de mg/m²). Nenhum aumento em neoplasias sistêmicas foi observado.

Todos os estudos pré-clínicos realizados não indicam a possibilidade de ocorrer ação carcinogênica induzida pelo acetato de glatirâmer. Os resultados dos ensaios específicos para aferir o potencial carcinogênico do acetato de glatirâmer em ratos e camundongos não estão ainda disponíveis; os estudos encontram-se em andamento.

Diminuição da Fertilidade

Em estudos de reprodução de multigeração e de fertilidade em ratos, foram administradas doses de até 36 mg/kg (18 vezes a dose terapêutica humana de 20 mg em base de mg/m²) de acetato de glatirâmer via subcutânea. Não foi observado nenhum evento adverso sobre os parâmetros reprodutivos.

Teratogenicidade

O acetato de glatirâmer não causou toxicidade ao feto e ao embrião quando administrado a ratos e coelhos durante o período de organogênese em doses subcutâneas de até 37,5 mg/kg/dia (18 e 36 vezes a dose terapêutica humana de 20 mg em uma base de mg/m², respectivamente). Em um estudo pré-natal e pós-natal no qual ratos receberam acetato de glatirâmer via subcutânea do 15º dia de gestação até a lactação, não foram observados efeitos significativos sobre o parto ou no crescimento e desenvolvimento dos filhotes. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Devido ao fato dos estudos da reprodução animal não serem sempre preditivos da resposta em seres humanos, o acetato de glatirâmer deve ser utilizado durante a gravidez apenas se claramente necessário.

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

10. SUPERDOSE

Foram relatados raros casos de overdose com GLAMETIX (até 300 mg de acetato de glatirâmer). Tais casos não foram associados com reações adversas que não as listadas na Seção 9. Reações Adversas.

No caso de overdose, o paciente deve ser monitorado e deve ser estabelecida terapia de suporte adequada aos sintomas do paciente. Não existe antídoto específico.

Abuso ou dependência

Não existem evidências ou experiências que sugerem que a terapia com GLAMETIX provoca abuso ou dependência; entretanto, o risco de dependência não foi sistematicamente avaliado.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.5626.0032

Farmacêutico Responsável:

Juliana Vescovi de Freitas Aguiar – CRF-ES: 5187

Fabricado por:

Synthon Chile Ltda.

El Castaño, 145, Lampa, Santiago, Chile

Registrado e Importado por:

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Rod. ES-357, KM 66, S/Nº, Baunilha - Colatina/ES

CNPJ: 04.748.181/0009-47 – Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B
Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10457 – Similar - Inclusão inicial de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Item 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	20 MG/ML SOL INJ SC CT 28 SER PREENC VD TRANS X 1 ML