

MODELO DE BULA

Shire Human Genetic Therapies

ELAPRASE™

irdursulfase

Solução injetável

Uso somente como infusão endovenosa

APRESENTAÇÃO

Frasco-ampola de vidro incolor contendo 3 mL de solução (2 mg/mL).

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 2,0 mg de idursulfase (6,0 mg por frasco-ampola).

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato dibásico de sódio heptaidratado, fosfato monobásico de sódio monoidratado, polissorbato 20, água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

A síndrome de Hunter, também conhecida como mucopolissacaridose II ou MPS II está relacionada com uma alteração genética e é causada por níveis insuficientes da enzima iduronato-2-sulfatase. Esta enzima é responsável pela degradação (quebra) de determinadas substâncias chamadas glicosaminoglicanos ou GAG que, na ausência desta enzima, se acumulam progressivamente em vários tipos de células. Este acúmulo resulta em engurgitamento celular, aumento de alguns órgãos, destruição tecidual e disfunção de alguns órgãos.

O tratamento de pacientes portadores da síndrome de Hunter com ELAPRASE, fornece esta enzima que é então captada pelas células promovendo a degradação dos GAGs acumulada no interior dos lisossomos.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

ELAPRASE está indicado para o tratamento de pacientes portadores da síndrome de Hunter (ou Mucopolissacaridose II / MPS II).

ELAPRASE tem demonstrado melhorar a capacidade de caminhar destes pacientes.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Caso você seja hipersensível à idursulfase ou a qualquer outro componente da fórmula, não está recomendado o uso de ELAPRASE.

O uso de idursulfase não foi estudado em crianças com idade inferior a cinco anos. Portanto, a segurança e a eficácia do medicamento nesta faixa etária ainda não estão estabelecidas.

Advertências e Precauções

ATENÇÃO: *Risco de reações de hipersensibilidade*

Foram observadas reações anafiláticas com risco à vida em alguns pacientes durante a infusão de ELAPRASE. Portanto, deve-se ter suporte médico adequado prontamente disponível durante a administração de ELAPRASE. Reações anafiláticas bifásicas também foram observadas após a administração de ELAPRASE e os pacientes que tiveram reações anafiláticas podem requerer observação prolongada. Os pacientes com função respiratória comprometida ou com doença respiratória aguda podem estar sob risco de exacerbação aguda séria do comprometimento respiratório devido a reações à infusão e precisar de monitoramento adicional.

Durante os estudos clínicos 15% (16/108) dos pacientes tiveram reações durante a infusão (26 em 8274 das infusões) (0,3%) incluindo pelo menos dois dos seguintes sistemas: pele, respiratório e cardiovascular. Destes 16 pacientes, 11 tiveram reações de hipersensibilidade significativas durante 19 das 8274 infusões (0,2%). Um dos episódios ocorreu em um paciente com traqueostomia e doença grave das vias respiratórias. Este paciente recebeu ELAPRASE estando em estado febril. Sentiu dificuldade de respirar, apresentou baixo nível de oxigênio (hipóxia), cianose e convulsões com perda da consciência.

Devido ao potencial de ocorrência de reações graves associadas à infusão é necessário que haja suporte médico adequado durante a administração de ELAPRASE.

Quando ocorreram reações associadas à infusão durante estudos clínicos, as infusões subsequentes foram administradas com o uso de medicação para diminuir o risco deste tipo de ocorrência antes ou durante o procedimento. Nestes casos ELAPRASE foi administrado com uma velocidade menor, ou houve descontinuação antecipada na ocorrência de uma reação mais grave. Com estas medidas não houve necessidade de interromper permanentemente o tratamento devido às reações de hipersensibilidade.

Pacientes com a função respiratória comprometida ou com doença respiratória aguda, podem estar sob maior risco de complicações com risco de vida durante a infusão. É importante considerar retardar a infusão de ELAPRASE em pacientes com doença respiratória concomitante ou em estado febril.

Se ocorrer reação grave durante a infusão deve-se suspender imediatamente a infusão do medicamento e iniciar o tratamento adequado de acordo com a gravidade dos sintomas. Também se deve considerar utilizar uma baixa velocidade de infusão ou descontinuar a infusão de ELAPRASE na sessão onde estão ocorrendo as reações.

O médico deverá avaliar os riscos e benefícios de manter o tratamento com ELAPRASE, caso você tenha manifestado uma reação grave de hipersensibilidade.

Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos específicos para verificar a interação deste medicamento com outras medicações.

ELAPRASE deve ser administrado única e exclusivamente pela via endovenosa.

Uso em crianças

O uso da idursulfase foi estudada em crianças com cinco anos de idade ou mais. Crianças, adolescentes e adultos responderam de forma semelhante ao tratamento com ELAPRASE. A eficácia e a segurança da idursulfase ainda não foram estabelecidas em crianças menores de cinco anos de idade.

Uso em idosos

Os estudos clínicos realizados com o ELAPRASE não incluíram pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Não há informações sobre se os pacientes idosos respondem ao tratamento de forma diferente dos pacientes jovens.

Uso em mulheres grávidas (Categoria C)

Não se sabe o impacto do uso de ELAPRASE no feto, se administrado a mulheres grávidas. Também não se sabe se ELAPRASE pode causar dano ao feto ou se tem impacto no sistema reprodutivo. ELAPRASE deve ser administrado a mulheres grávidas apenas se claramente necessário.

Amamentação

Não se sabe se a idursulfase é excretado no leite humano. Como várias drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cuidado ao administrar ELAPRASE a mulheres que estão amamentando.

Não utilize ELAPRASE durante a amamentação sem orientação médica. Avise o seu médico se você estiver amamentando ou se vai amamentar durante o uso deste medicamento.

Carcinogênese, mutagênese e impacto na fertilidade

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para verificar o potencial carcinogênico e/ ou o potencial mutagênico de ELAPRASE.

ELAPRASE quando administrado duas vezes por semana na dose de 5 mg/kg (aproximadamente 1,6 vezes a dose semanal recomendada para seres humanos com base na área corpórea), não apresentou efeito na fertilidade nem na reprodutibilidade de ratos do sexo masculino.

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

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO

ELAPRASE deve ser preparado e administrado por um profissional de saúde.

ELAPRASE deve ser administrado por meio de uma infusão endovenosa. É uma solução livre de agentes causadores de febre (pirogênio), de cor clara, quase incolor. Esta solução deve ser diluída em uma solução 0,9% de cloreto de sódio para injeção antes de ser

administrada ao paciente. ELAPRASE não contém conservante e a solução contida no frasco-ampola deve ser utilizada uma única vez.

ELAPRASE deve ser administrado por um profissional de saúde. Este profissional deverá calcular o volume do medicamento a ser administrado e determinar o número de frascos que será necessário, com base no peso do paciente e na dose recomendada de 0,5 mg/Kg.

O profissional deverá também fazer uma inspeção visual nos frascos que irá utilizar para verificar se a solução está clara opalescente a quase incolor. Caso a solução apresente coloração ou material particulado não deverá ser utilizada. O frasco contendo ELAPRASE não deve ser agitado.

Após a inspeção visual o profissional deverá retirar dos frascos a quantidade calculada para a infusão, diluir em solução cloreto de sódio para injeção conforme as instruções e homogeneizar cuidadosamente, sem agitar. Se não for possível utilizá-la imediatamente, a solução diluída deve ser armazenada em geladeira a 2°C to 8°C por até 24 horas ou deverá ser utilizada após 8 horas se tiver sido armazenada à temperatura ambiente.

Caso nem todo o conteúdo de um determinado frasco tenha sido utilizado, o restante deverá ser desprezado de acordo com os requisitos locais de disposição de materiais.

Posologia

O esquema posológico recomendado para o ELAPRASE é de 0,5mg por kg de peso corpóreo, administrado semanalmente por via endovenosa.

ELAPRASE é uma solução concentrada para infusão endovenosa e deve ser diluído antes da administração, em 100 mL de solução 0,9% de cloreto de sódio para injeção, USP. Cada frasco de ELAPRASE contém uma solução de 2,0 mg/mL de idursulfase (equivalentes a 6 mg de proteína) em um volume de 3 mL, somente para uma única utilização. Recomenda-se o uso de um dispositivo de infusão com um filtro de 0,2 µm.

O volume total de infusão pode ser administrado em um período de 1 a 3 horas. Podem ser necessários períodos mais longos de infusão dependendo da reação do paciente, contudo o período total de infusão não deve ser superior a 8 horas. (Ver: Armazenagem). A velocidade inicial de infusão deve ser de 8 mL/h durante os primeiros 15 minutos. Se a infusão estiver sendo bem tolerada pelo paciente, pode-se aumentar a velocidade em 8 mL/h a cada 15 minutos para que seja administrado todo o volume no período desejado. Contudo, em nenhum momento durante a infusão, a velocidade poderá exceder 100mL/h. Se ocorrerem reações durante a infusão com ELAPRASE, a velocidade da administração deve ser reduzida e/ou temporariamente interrompida ou descontinuada, com base na avaliação clínica do paciente. (Ver: Advertências). ELAPRASE não deve ser administrado com outros medicamentos no mesmo equipo de infusão.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento é válido por 24 meses a partir da data de fabricação.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns relacionadas à infusão com ELAPRASE foram reações anafiláticas e alérgicas (Ver: Advertências).

Em estudos clínicos, os eventos adversos mais frequentes relacionados ao uso de ELAPRASE foram episódios de queda dos níveis de oxigênio. Outras reações adversas importantes que ocorreram nos pacientes em tratamento com ELAPRASE, mas não naqueles que receberam placebo, incluíram um caso de: alteração do ritmo cardíaco, embolismo pulmonar, cianose, insuficiência respiratória, infecção e dor nas articulações.

Reações adversas foram comumente relatadas em associação com infusões. As reações mais comuns relacionadas à infusão foram dor de cabeça, febre, reações alérgicas de pele (*rash*, eritema, urticária, prurido) e aumento da pressão sanguínea. A frequência das reações relacionadas com a infusão do medicamento diminuiu com o tempo, durante o tratamento.

Como os estudos clínicos são conduzidos sob amplas condições de variação, as taxas de reação adversa observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não há experiência referente à superdosagem com o uso de ELAPRASE em seres humanos. Doses únicas de até 20 mg/kg de idursulfase por via endovenosa não foram letais quando administradas em ratos do sexo masculino e em macacos *cinomolgus* (aproximadamente 6,5 e 13 vezes, respectivamente, da dose recomendada para seres humanos, com base no peso corpóreo). Não houve sinais de toxicidade.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Os frascos contendo ELAPRASE devem ser armazenados sob refrigeração à temperatura entre 2°C to 8°C e ao abrigo da luz. Não devem ser congelados e nem agitados. Não usar ELAPRASE após o prazo de validade impresso na sua embalagem externa.

A solução deve ser utilizada imediatamente após a diluição. Este medicamento não contém conservante. Se não for possível utilizá-la imediatamente, a solução diluída deve ser armazenada em geladeira a 2°C to 8°C por até 24 horas ou deverá ser utilizada após 8 horas se tiver sido armazenada à temperatura ambiente.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ELAPRASE é uma formulação de idursulfase, forma purificada da iduronato-2-sulfatase, uma enzima lisossômica. A idursulfase é produzida por tecnologia de DNA recombinante em linhagens de células humanas. A idursulfase é uma enzima que hidrolisa os ésteres 2-sulfato

dos resíduos terminais de sulfato de iduronato dos glicosaminoglicanos sulfato dermatano e sulfato heparano nos lisossomos de vários tipos celulares.

A idursulfase é uma glicoproteína aminoácido 525 com um peso molecular de aproximadamente 76 kilodaltons. A enzima contém oito locais de glicosilação ligada à asparagina ocupados por estruturas oligosacarídeas complexas. A atividade enzimática da idursulfase é dependente da modificação pós-translacional de uma cisteína específica para formilglicina. A idursulfase apresenta atividade específica variando de 46 a 74 U/mg de proteína (uma unidade é definida como a quantidade de enzima necessária para hidrolizar 1 μ mol do substrato dissacarídeo de heparina por hora sob condições específicas de ensaio).

Mecanismo de ação

A síndrome de Hunter (Mucopolissacaridose II - MPS II) é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X causada por níveis insuficientes da enzima lisossômica iduronato-2-sulfatase. Esta enzima é responsável pela hidrólise da porção terminal 2-O-sulfato dos glicosaminoglicanos (GAG) sulfato dermatano e sulfato heparano. Devido à ausência ou defeito da enzima iduronato-2-sulfatase em pacientes com a síndrome de Hunter, há um acúmulo progressivo do GAG no interior dos lisossomos de uma variedade de células, levando a um engurgitamento celular, organomegalia, destruição tecidual e disfunção orgânica sistêmica.

O tratamento de pacientes portadores da síndrome de Hunter com ELAPRASE fornece a enzima exógena para captação pelos lisossomos no interior das células. Resíduos de manose-6-fosfato (M6P) nas cadeias de oligossacarídeos permitem a ligação da enzima com os receptores M6P na superfície das células, levando à internalização da enzima tendo como alvo os lisossomos e subsequente catabolismo dos GAGs acumulados.

Farmacocinética

As características farmacocinéticas da idursulfase foram avaliadas em vários estudos com pacientes portadores da síndrome de Hunter. O teor de idursulfase no sangue foi determinado pela técnica específica de ELISA. A área sob a curva de concentração versus tempo (AUC) aumentou mais do que a proporção da dose na faixa entre 0,15 mg/kg a 1,5 mg/kg, após uma única infusão de uma hora de duração com ELAPRASE.

Os parâmetros farmacocinéticos no regime posológico recomendado (0,5 mg/kg administrados semanalmente durante uma infusão de 3 horas) foram determinados na semana 1 e na semana 27 em dez pacientes com idade entre 7,7 e 27 anos. (Ver **tabela 1**). Não houve diferenças aparentes entre os valores dos parâmetros farmacocinéticos entre as semanas 1 e 27.

Tabela 1- Parâmetros farmacocinéticos (média, desvio padrão)

Parâmetros farmacocinéticos	Semana 1	Semana 27
C_{max} (μ g/mL)	1.5 (0.6)	1.1 (0.3)
AUC (min* μ g/mL)	206 (87)	169 (55)
$t_{1/2}$ (min)	44 (19)	48 (21)
Cl (mL/min/kg)	3.0 (1.2)	3.4 (1.0)
V_{ss} (% PC)	21 (8)	25 (9)

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de ELAPRASE foram estudadas em estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, realizados em 96 pacientes portadores da síndrome de Hunter. O estudo incluiu pacientes com deficiência documentada da atividade da enzima iduronato-2 sulfatase, com percentual estimado da capacidade vital forçada inferior a 80% (%- CVF estimada). A idade dos pacientes variou entre 5 a 31 anos. Pacientes que não tinham condições de realizar os testes de função respiratória adequadamente ou pacientes que não puderam seguir as instruções do protocolo foram excluídos do estudo. Os pacientes receberam uma dose de 0,5 mg/kg de ELAPRASE por semana (n=32); uma dose de 0,5 mg/kg de ELAPRASE em semanas alternadas (n=32); ou placebo (n=32). A duração do estudo foi de 53 semanas.

O primeiro resultado de eficácia foi um conjunto da pontuação de dois componentes com base na soma da classificação da alteração desde o ponto inicial até a semana 53, em distância percorrida durante um teste de caminhada seis minutos (TDC-6) e a classificação da alteração em % da CVF. Este primeiro indicador formado pela composição de dois parâmetros foi estatisticamente diferente entre os três grupos e a diferença foi maior entre o grupo placebo e o grupo que recebeu tratamento semanal (grupo sob tratamento semanal com ELAPRASE x grupo placebo, p= 0,0049).

O exame individual dos parâmetros utilizados na composição mostrou que, na análise ajustada, o grupo sob tratamento semanal apresentou um aumento médio de 35 metros a mais na distância caminhada em seis minutos do que o grupo placebo. As alterações no parâmetro % CVF não foram estatisticamente significativas. (**Tabela 2**).

Tabela 2 Resultados do Estudos Clínicos

	ELAPRASE Semanalmente n=32 ^a			Placebo n=32 ^a			ELAPRASE Semanalmente - Placebo
	Inicial	Semana 53	Alteração	Inicial	Semana 53	Alteração	Diferenças nas alterações
Resultados do teste de caminhada de 6 minutos (metros)							
Média ± DP	392 ± 108	436 ± 138	44 ± 70	393 ± 106	400 ± 106	7 ± 54	37 ± 16 ^c 35 ± 14 ^d (p=0.01)
Mediana	397	429	31	403	412	-4	
Percentis (25 th , 75 th)	316, 488	365, 536	0, 94	400, 469	361, 460	-30, 31	
Resultados do teste de capacidade de força vital (% do estimado)							
Média ± DP	55.3 ± 15.9	58.7 ± 19.3	3.4 ± 10.0	55.6 ± 12.3	56.3 ± 15.7	0.8 ± 9.6	2.7 ± 2.5 ^c 4.3 ± 2.3 ^d (p=0.07)
Mediana	54.9	59.2	2.1	57.4	54.6	-2.5	
Percentis (25 th , 75 th)	43.6, 69.3	44.4, 70.7	-0.8, 9.5	46.9, 64.4	43.8, 67.5	-5.4, 5.0	
^a Um paciente no grupo placebo e um paciente no grupo sob tratamento com ELAPRASE morreram antes da semana 53, a determinação foi feita com base na última observação, transferida para a análise de intenção de tratamento							
^b Alteração calculada como semana 53 menos ponto inicial.							
^c Média ± ES observado							
^d Média ± ES com base no modelo ANCOVA, ajustado para a gravidade inicial da doença, região, idade.							

As medidas da bioatividade foram os níveis urinários de GAG e alterações no tamanho do baço e do fígado. Os níveis urinários de GAG foram avaliados em todos os pacientes no início do estudo. Após a semana 53 os níveis eram significativamente inferiores no grupo sob tratamento semanal, embora os níveis de GAG ainda estivessem acima do limite normal em metade dos pacientes tratados. Os níveis urinários de GAG permaneceram elevados e

praticamente inalterados no grupo placebo. Foram observadas reduções sustentáveis nos volumes do fígado e do baço no grupo sob tratamento semanal com ELAPRASE na semana 53, comparativamente ao grupo placebo. Praticamente não houve alteração do volume do fígado e do baço no grupo placebo. Não foram estudadas nos ensaios clínicos mulheres heterozigóticas.

INDICAÇÕES

ELAPRASE está indicado para o tratamento de pacientes portadores da síndrome de Hunter (Mucopolissacaridose II- MPS II).

ELAPRASE tem demonstrado melhorar a capacidade de caminhar destes pacientes.

CONTRA-INDICAÇÕES

ELAPRASE está contra- indicado para indivíduos hipersensíveis à idursulfase ou a qualquer outro componente da fórmula.

O uso de idursulfase não foi estudado em crianças com idade inferior a cinco anos. Portanto, a segurança e a eficácia do medicamento nesta faixa etária ainda não estão estabelecidas.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

ELAPRASE deve ser preparado e administrado por um profissional de saúde.

Usar Técnicas de Assepsia.

1. Determine o volume total de ELAPRASE a ser administrado e o número de frascos necessários, com base no peso corpóreo do paciente e na dose recomendada de 0,5 mg/kg.
Peso corpóreo (kg) x 0,5 mg por kg de ELAPRASE ÷ 2 mg por mL = Volume total de ELAPRASE, em mL.
Volume total de ELAPRASE, em mL ÷ 3 mL por frasco = Número de frascos
Determine o número necessário de frascos a partir dos quais será retirado o volume a ser administrado.
2. Proceda à inspeção visual de cada um dos frascos de ELAPRASE para verificar se a solução está clara a levemente opalescente, ou incolor. Não utilize a solução caso esteja com alguma coloração ou com partículas. Não agite os frascos.
3. Retire o volume calculado do número apropriado de frascos.
4. Dilua o volume total de ELAPRASE em 100 mL de solução 0,9% de cloreto de sódio para injeção, USP. Uma vez diluída a solução na bolsa de infusão, homogeneíze gentilmente sem agitar. A solução diluída deve ser desprezada caso não seja utilizada ou refrigerada 8 horas após a diluição. A solução diluída pode ser armazenada em geladeira por um período de até 24 horas.
5. ELAPRASE é fornecido em frascos de uso único. Caso nem todo o conteúdo de um determinado frasco tenha sido utilizado, o restante deverá ser desprezado de acordo com os requisitos locais de disposição de materiais.

ELAPRASE deve ser administrado apenas por via endovenosa.

POSOLOGIA

O esquema posológico recomendado para o ELAPRASE é de 0,5 mg por kg de peso corpóreo, administrados semanalmente por via endovenosa.

ELAPRASE é uma solução concentrada para infusão endovenosa e deve ser diluído antes da administração, em 100 mL de solução 0,9% de cloreto de sódio para injeção, USP. Cada frasco de ELAPRASE contém uma solução de 2,0 mg/mL de idursulfase, equivalente a 6 mg de proteína, em um volume de 3 mL, somente para uma única utilização. Recomenda-se o uso de uma bomba de infusão com um filtro de 0,2 µm.

O volume total de infusão pode ser administrado em um período de 1 a 3 horas. Podem ser necessários períodos mais longos de infusão dependendo da reação do paciente, contudo o período total de infusão não deve ser superior a 8 horas. (Ver: Armazenagem). A velocidade inicial de infusão deve ser de 8 mL/h durante os primeiros 15 minutos. Se a infusão estiver sendo bem tolerada pelo paciente, pode-se aumentar a velocidade em 8 mL/h a cada 15 minutos para que seja administrado todo o volume no período desejado. Contudo, em nenhum momento durante a infusão, a velocidade poderá exceder 100mL/h. Se ocorrerem reações durante a infusão com ELAPRASE, a velocidade da administração deve ser reduzida e/ou temporariamente interrompida ou descontinuada, com base na avaliação clínica do paciente. (Ver: Advertências). ELAPRASE não deve ser administrado com outros medicamentos na mesma infusão.

ADVERTÊNCIAS

ATENÇÃO: Risco de anafilaxia

Foram observadas reações anafiláticas com risco à vida em alguns pacientes durante a infusão de ELAPRASE. Portanto, deve-se ter suporte médico adequado prontamente disponível durante a administração de ELAPRASE. Reações anafiláticas bifásicas também foram observadas após a administração de ELAPRASE e os pacientes que tiveram reações anafiláticas podem requerer observação prolongada. Os pacientes com função respiratória comprometida ou com doença respiratória aguda podem estar sob risco de exacerbação aguda séria do comprometimento respiratório devido a reações à infusão e precisar de monitoramento adicional.

Durante a infusão de pacientes com ELAPRASE foram observadas reações de hipersensibilidade que podem levar ao risco de vida. As reações incluíram dificuldade para respirar, hipoxia, hipotensão, angiodema ou convulsões. Durante os estudos clínicos 15% (16/108) dos pacientes tiveram reações durante a infusão (26 em 8274 das infusões) (0.3%) incluindo pelo menos dois dos seguintes sistemas: pele, respiratório e cardiovascular. Destes 16 pacientes, 11 tiveram reações de hipersensibilidade significativas durante 19 das 8274 infusões (0,2%). Um dos episódios ocorreu em um paciente com traqueostomia e doença grave das vias respiratórias. Este paciente recebeu ELAPRASE estando em estado febril. Sentiu asfixia, apresentou hipoxia, cianose e convulsões com perda da consciência.

Devido ao potencial de ocorrência de reações graves associadas à infusão é necessário que haja suporte médico adequado durante a administração de ELAPRASE.

Após a comercialização, 2 pacientes apresentaram sintomas e sinais sugestivos de reações anafiláticas de aparecimento tardio aproximadamente 24 horas após o tratamento e recuperação da reação anafilática inicial. Estes sintomas exigiram tratamento com agonista beta-adrenérgico inalável, efedrina, anti-histamínico, corticosteróides e hospitalização de um

paciente, e com corticosteróide o segundo paciente. Com o adequado tratamento prévio e monitoramento, ambos os pacientes continuaram com o tratamento semanal com ELAPRASE. Devido à magnitude da reação anafilática de aparecimento tardio, pacientes que a apresentarem reação inicial grave ou refratária poderão exigir observação prolongada dependendo das necessidades clínicas.

Quando ocorreram reações associadas à infusão durante os estudos clínicos, as infusões subsequentes foram administradas com o uso de anti-histamínicos e/ou de corticóides antes ou durante o procedimento. Também foi utilizada velocidade inferior de infusão de ELAPRASE ou descontinuação antecipada na ocorrência de uma reação mais grave. Com esta medida não houve descontinuação permanente do tratamento devido às reações de hipersensibilidade.

Pacientes com a função respiratória comprometida ou com doença respiratória aguda podem estar sob maior risco de complicações com risco de vida durante a infusão. É importante considerar retardar a infusão de ELAPRASE em pacientes com doença respiratória concomitante ou em estado febril.

Se ocorrer reação grave durante a infusão, deve-se suspender imediatamente a infusão do medicamento e iniciar o tratamento adequado de acordo com a gravidade dos sintomas. Também se deve considerar utilizar uma baixa velocidade de infusão ou descontinuar a infusão de ELAPRASE na sessão em que estão ocorrendo as reações.

Carcinogênese, mutagênese e impacto na fertilidade

Não foram estudadas nos ensaios clínicos mulheres heterozigóticas.

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para verificar o potencial carcinogênico ou estudos para verificar o potencial mutagênico de ELAPRASE.

ELAPRASE quando administrado duas vezes por semana, na dose de 5 mg/kg (aproximadamente 1,6 vezes a dose semanal recomendada para seres humanos com base na área corpórea), não apresentou efeito na fertilidade nem na reprodutibilidade de ratos do sexo masculino.

Uso em mulheres grávidas (Categoria C)

Estudos clínicos de reprodutibilidade em animais prenhas não foram realizados com o ELAPRASE. Não se sabe o impacto do uso de ELAPRASE no feto, se administrado a mulheres grávidas. Também não se sabe se ELAPRASE pode causar dano ao feto ou se tem impacto no sistema reprodutivo. ELAPRASE deve ser administrado a mulheres grávidas apenas se claramente necessário.

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

Lactação

Não se sabe se a idursulfase é excretada no leite humano. Como várias drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cuidado ao administrar ELAPRASE a mulheres que estão amamentando.

Não utilize ELAPRASE durante a amamentação sem orientação médica. Avise o seu médico se você estiver amamentando ou se vai amamentar durante o uso deste medicamento.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em crianças

O uso da idursulfase foi estudada em crianças com cinco anos de idade ou mais (Ver: Resultados de Eficácia). Crianças, adolescentes e adultos responderam de forma semelhante ao tratamento com ELAPRASE.

O uso de idursulfase não foi estudado em crianças menores de 5 anos. Portanto, a eficácia e a segurança da idursulfase ainda não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 5 anos.

Uso em idosos

Os estudos clínicos realizados com o ELAPRASE não incluíram pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Não há informações sobre se os pacientes geriátricos respondem ao tratamento de forma diferente dos pacientes jovens.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos para verificar a interação deste medicamento com outras drogas.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas mais comuns relacionadas à infusão com ELAPRASE foram reações anafiláticas e alérgicas (Ver: Advertências).

Em estudos clínicos, os eventos adversos mais frequentes relacionados ao uso de ELAPRASE foram episódios de queda dos níveis de oxigênio. Outras reações adversas importantes que ocorreram nos pacientes em tratamento com ELAPRASE, mas não naqueles que receberam placebo, incluíram um caso de: alteração do ritmo cardíaco, embolismo pulmonar, cianose, insuficiência respiratória, infecção e dor nas articulações.

As reações mais comuns relacionadas à infusão do medicamento foram: dor de cabeça, febre, reações alérgicas de pele (*rash*, eritema, urticária, prurido) e aumento da pressão sanguínea. A frequência das reações relacionadas com a infusão do medicamento diminuíram com o tempo, durante o tratamento.

Como os estudos clínicos são conduzidos sob amplas condições de variação, as taxas de reação adversa observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Em estudos clínicos, os eventos adversos mais frequentes relacionados ao uso de ELAPRASE foram episódios de hipóxia. Outras reações adversas importantes que ocorreram nos pacientes em tratamento com ELAPRASE, mas não naqueles que receberam placebo, incluíram caso de: arritmia cardíaca (1), embolismo pulmonar (1), cianose (1), insuficiência respiratória (1), infecção (1) e artralgia (1).

Reações adversas foram comumente relatadas em associação com influções. As reações mais comuns relacionadas à infusão foram cefaléia, febre, reações cutâneas (*rash*, eritema, urticária, prurido) e hipertensão. A frequência das reações relacionadas com a infusão do medicamento diminuiu com o tempo durante o tratamento.

Como os estudos clínicos são conduzidos sob amplas condições de variação, as taxas de reação adversa observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A tabela 3 contém as reações adversas que foram relatadas durante o estudo controlado com placebo, com duração de 53 semanas, que ocorreram em, pelo menos, 10% dos pacientes tratados com ELAPRASE administrado semanalmente e com maior frequência do que nos pacientes tratados com placebo. As reações adversas mais comuns (>30%) foram pirexia, cefaléia e artralgia.

Tabela 3 Resumo das reações adversas que ocorreram em pelo menos 10 % dos pacientes tratados semanalmente com ELAPRASE no estudo clínico controlado realizado durante 53 semanas. Estas reações ocorreram com frequência maior do que no grupo placebo.

Evento adversos	ELAPRASE 0.5 mg/kg Semanalmente (n=32)		Placebo (n=32)	
Pirexia	20	(63%)	19	(59%)
Cefaléia	19	(59%)	14	(44%)
Artralgia	10	(31%)	9	(28%)
Dor nas extremidades	9	(28%)	8	(25%)
Prurido	9	(28%)	5	(16%)
Hipertensão	8	(25%)	7	(22%)
Mal estar	7	(22%)	6	(19%)
Distúrbio visual	7	(22%)	2	(6%)
Sibilos	6	(19%)	5	(16%)
Abscesso	5	(16%)	0	(0%)
Disfunção musculoesquelética	5	(16%)	3	(9%)
Dor na parede musculoesquelética do Tórax	5	(16%)	0	(0%)
Urticária	5	(16%)	0	(0%)
Danos superficiais	4	(13%)	3	(9%)
Ansiedade, irritabilidade	4	(13%)	1	(3%)
Anormalidade atrial	4	(13%)	3	(9%)
Eventos adversos resultantes de danos	4	(13%)	2	(6%)
Dispesia	4	(13%)	0	(0%)
Edema no local da infusão	4	(13%)	3	(9%)
Alterações na pele	4	(13%)	1	(3%)
Erupções pruriginosas	4	(13%)	0	(0%)

Imunogenicidade

Cinquenta e um por cento (32 de 63) dos pacientes do grupo em tratamento semanal com ELAPRASE (estudo clínico controlado de 53 semanas com uma extensão para estudo aberto) desenvolveram anticorpos IgG anti-idursulfase determinado pelo teste ELISA ou teste específico de conformação para determinação de anticorpos, confirmado por radioimunoprecipitação (RIP). Quatro dos 32 soros com anticorpos anti-idursulfase confirmados por RIP neutralizaram a atividade da idursulfase in vitro. A incidência de anticorpos que inibem a captação celular da idursulfase para dentro da célula não é atualmente conhecida e a incidência de anticorpos IgE contra a idursulfase também não é conhecida.

Os pacientes que desenvolveram anticorpos IgG em qualquer momento do estudo apresentaram aumento na incidência das reações durante as infusões, incluindo reações de hipersensibilidade. A redução do teor de excreção do GAG urinário foi menor em pacientes

nos quais os anticorpos anti-idursulfase circulantes foram detectados. A relação entre a presença de anticorpos anti-idursulfase e os resultados de eficácia clínica não é conhecida. Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujas determinações da presença de anticorpos anti-idursulfase foi positiva em testes específicos e sensíveis. Adicionalmente, a incidência observada em um resultado positivo pode ter sido influenciada por diversos fatores, incluindo a manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subliminar. Por esta razão, a comparação da incidência de anticorpos anti-idursulfase com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser errônea.

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para a comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

SUPERDOSE

Não há experiência referente à superdose com o uso de ELAPRASE em seres humanos. Doses únicas de até 20 mg/kg de idursulfase por via endovenosa não foram letais quando administradas em ratos do sexo masculino e em macacos cinomolgus (aproximadamente 6,5 e 13 vezes, respectivamente, da dose recomendada para seres humanos, com base no peso corpóreo). Não houve sinais de toxicidade.

ARMAZENAGEM

Os frascos contendo ELAPRASE devem ser armazenados sob refrigeração a temperaturas entre 2°C to 8°C e ao abrigo da luz. Os frascos não devem ser congelados e nem agitados. Não use ELAPRASE após o prazo de validade de 24 meses.

A solução deve ser utilizada imediatamente após a diluição. Este produto não contém conservante. Se não for possível utilizá-la imediatamente, a solução diluída deve ser armazenada em geladeira a 2°C to 8°C por até 24 horas. Soluções diluídas que não forem utilizadas ou armazenadas em geladeira após 8 horas da diluição devem ser descartadas.

Prazo de validade: 24 meses

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Registro MS - 1.6979.0001.001-7

Farmacêutico Responsável: Raquel Maia Sanchez
CRF-SP: 30.971

Fabricado por:

*Shire Human Genetic Therapies Inc.
Alewife Brook Parkway, 205
Cambridge, MA 02138
Estados Unidos*

Preenchimento do frasco-ampola por:

*Baxter Pharmaceutical Solutions LLC
927 S. Curry Pike*

*Bloomington, IN 47403
Estados Unidos*

Embalado por:
*Eminent Services Corporation
7495 New Technology Way
Frederick, Maryland 21703-9401
EUA*

Importado por:
*Shire Human Genetic Therapies Farmacêutica Ltda.
Av. Juscelino Kubitscheck 1726 – 16º andar
Sao Paulo – SP – CEP 04543-000
CNPJ: 07.898.671/0001-60*

Indústria Brasileira

SAC: 0800-773-8880

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MODELO DE CARTUCHO (EMBALAGEM SECUNDÁRIA)

Embalado por: Eminent

(logo Shire)

ELAPRASE

idursulfase

2 mg/ mL

Solução Injetável

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

SOMENTE PARA INFUSÃO ENDOVENOSA

Contém 1 frasco-ampola com 3 mL

EMBALAGEM HOSPITALAR

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Composição: Cada mL contém 2,0 mg de idursulfase (6,0 mg por frasco- ampola).

Excipientes: cloreto de sódio fosfato dibásico de sódio heptahidratado, fosfato monobásico de sódio monoidratado, polissorbato 20 e água para injeção.

Informações ao paciente, indicações, contra-indicações, precauções e modo de preparar - Vide Bula

Fabricado por:

Shire Human Genetic Therapies Inc.

Cambridge – MA - EUA

Preenchimento do frasco-ampola por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC

Bloomington – IN - EUA

Embalado por:

Eminent Services Corporation

Frederick – Maryland - EUA

Importado por:

Shire Human Genetic Therapies Farmacêutica Ltda.

Av. Juscelino Kubitscheck 1726 – 16º andar

Sao Paulo – SP – CEP 04543-000

CNPJ: 07.898.671/0001-60

Indústria Brasileira

SAC: 0800-773-8880

Código de barra (GTIN)

Tinta reativa (Qualidade Shire)

↑

raspe aqui

Diluir antes de usar

Conservar em geladeira entre 2°C e 8°C. Após diluição, manter em geladeira entre 2°C e 8°C, por no máximo 24 horas.

Proteger da Luz

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

EMBALAGEM HOSPITALAR

Farm. Resp.: Raquel Maia Sanchez

CRF-SP:30.971

Reg. MS-1.6979.0001.001-7

(Área para selo de segurança)

Lote:

Fabr.:

Val.:

MODELO DE RÓTULO (EMBALAGEM PRIMÁRIA)

(logo Shire)

**ELAPRASE
idursulfase
2 mg/ mL**

Solução Injetável

SOMENTE PARA INFUSÃO ENDOVENOSA

SAC: 0800-773-8880

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**Lote:
Fabr.:
Val.:**