

ALDURAZYME[®]
(laronidase)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

2,9mg/5ml

ALDURAZYME®
laronidase**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável, 2,9 mg/5 mL, um frasco-ampola acondicionado em cartucho de cartolina.

USO INTRAVENOSO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Princípio ativo: cada mL de ALDURAZYME contém 0,58 mg de laronidase. O volume extraível por frasco é de 5 mL, o que corresponde ao total de 2,9 mg (500 U).

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

ALDURAZYME é indicado a pacientes com as formas Hurler e Hurler-Scheie da doença Mucopolissacaridose I (MPS I) e a pacientes com a forma Scheie que apresentam sintomas de moderados a graves.

Os riscos e benefícios de tratar pacientes levemente afetados com a forma Scheie não foram estabelecidos.

ALDURAZYME demonstrou melhorar a função pulmonar e a capacidade de caminhar. ALDURAZYME não foi avaliado quanto à eficácia nas manifestações do distúrbio sobre o sistema nervoso central.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de ALDURAZYME foi avaliada em dois estudos clínicos, e a informação detalhada é fornecida abaixo. Adicionalmente, vários outros estudos foram conduzidos (como o estudo de otimização de dose fase 4).

ALDURAZYME foi estudado em ensaio clínico de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 45 pacientes com MPS I, dos quais um foi avaliado clinicamente como possuindo a forma Hurler, trinta e sete com a forma Hurler-Scheie e sete com a forma Scheie. Todos os pacientes, no estado basal, apresentavam capacidade vital forçada (CVF) menor ou igual a 77% do previsto. Os pacientes receberam ALDURAZYME a 0,58 mg/kg (100 U/kg) ou placebo, uma vez por semana durante 26 semanas. Todos os pacientes foram tratados com antipiréticos e anti-histamínicos antes de cada infusão.

As avaliações de resultados de eficácia primária foram CVF e distância percorrida em seis minutos (teste de caminhada de seis minutos, TC6M). Depois de 26 semanas, os pacientes tratados com ALDURAZYME mostraram melhora na CVF e no TC6M, em comparação aos pacientes tratados com placebo.

Avaliações de bioatividade foram feitas por meio de mudanças no tamanho do fígado e níveis de GAG urinário. O tamanho do fígado e os níveis de GAG urinário diminuíram em pacientes tratados com ALDURAZYME, em comparação aos pacientes tratados com placebo.

Em estudo de extensão fase III aberto, todos os 45 pacientes que participaram receberam ALDURAZYME sem cegamento, 0,58 mg/kg (100 U/kg) semanalmente, por 182 semanas. Quarenta de 45 pacientes (89%) completaram o estudo. Resultados deste estudo demonstraram que o tratamento a longo prazo com ALDURAZYME ofereceu benefícios clínicos contínuos aos pacientes.

Durante o estudo de extensão, pacientes que receberam inicialmente placebo no estudo duplo-cego receberam ALDURAZYME pelo total de 182 semanas de tratamento, enquanto os pacientes que receberam ALDURAZYME no estudo duplo-cego receberam o total de 208 semanas de tratamento. Após 182 ou 208 semanas de tratamento com ALDURAZYME, nos grupos ALDURAZYME / placebo e ALDURAZYME / ALDURAZYME, o percentual médio da CVF prevista estabilizou (-3,3 e -1,2 pontos percentuais, respectivamente) e a distância T6MC média melhorou (19,4 e 39,2 metros, respectivamente). A média de flexão de ombro melhorou durante a duração do estudo (18,3 e 13,1 graus, respectivamente). Os pacientes relataram melhora nas atividades diárias, conforme diminuição clínica significativa (-0,28 e -0,43, respectivamente) no índice de incapacidade HAQ / CHAQ [(Health Assessment Questionnaire/Childhood Health Assessment Questionnaire) (questionário de avaliação de saúde / questionário de avaliação de saúde na infância)]. Melhoras foram observadas no índice de apneia / hipopneia (-4,8 e -4,0 eventos/hora, respectivamente). Dos 26 pacientes com volume hepático anormal no início do tratamento, 22 (85%) atingiram tamanho normal do fígado ao final do estudo. Os níveis urinários de GAG (μg /mg de creatinina) diminuíram (-77,0 e -66,3 % respectivamente) e foram mantidos, com ambos os grupos atingindo baixos níveis ao final do

estudo (55,3 e 59,8 µg/mg de creatinina, respectivamente). O total de 15 entre 45 pacientes (33%) atingiu intervalo normal de níveis GAG na urina durante o período do estudo.

A eficácia de ALDURAZYME também foi avaliada em estudo de otimização de dose de fase 4 aberto de 26 semanas de 32 pacientes avaliados com 4 regimes posológicos: 0,58 mg/kg (100 U/kg) uma vez por semana, 1,2 mg/kg (200 U/kg) por semana, 1,2 mg/kg (200 U/kg) a cada 2 semanas, ou 1,8 mg/kg (300 U/kg) a cada 2 semanas. Não foi verificada nenhuma vantagem clara das doses mais elevadas relativamente à dose recomendada. O regime de 200 U/Kg, IV, de 2 em 2 semanas poderá ser uma alternativa aceitável para doentes com dificuldades em receber perfusões semanais; no entanto, não há evidência de que a eficácia clínica a longo prazo destes dois regimes posológicos seja equivalente.

Referências bibliográficas

1. Wraith E., Clarke L.A., Beck M. et al. Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis I: A Randomized, Double-Blinded, Placebo- Controlled, Multinational Study of Recombinant Human α -L- iduronidase (Monidase). Journal of Pediatrics. 2004; 581-588.
2. Clarke L.A., Wraith E., Beck M. et al. Long-term Efficacy and Safety of Laronidase in the Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Pediatrics. 2009; 123 (1): 229-240.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Os distúrbios de acumulação de mucopolissacarídeos são causados pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas necessárias para o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG). MPS I é caracterizada pela deficiência de α -L-iduronidase, uma hidrolase lisossômica que catalisa a hidrólise dos resíduos terminais do ácido α -L-idurônico de sulfato de dermatano e sulfato de heparano. A atividade reduzida ou ausente da α -L-iduronidase resulta no acúmulo de substratos de GAG, sulfato de dermatano e sulfato de heparano por todo o corpo, levando à disfunção disseminada de células, tecidos e órgãos.

O racional para a terapia com ALDURAZYME na MPS I é fornecer uma enzima exógena, absorvida pelos lisossomos e que aumenta o catabolismo de GAG. A captação de ALDURAZYME pelas células nos lisossomos é muito provavelmente mediada por cadeias de oligossacarídeos de laronidase terminadas em manose-6-fosfato ligando-se a receptores específicos de manose-6-fosfato.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da laronidase foi avaliada em 12 pacientes com MPS I que receberam 0,58 mg/kg (100 U/kg) de ALDURAZYME em uma infusão de quatro horas no estudo placebo-controlado. Após a primeira, a 12ª e a 26ª infusões semanais, a média das concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) variou de 1,2 a 1,7 mcg/mL nos três pontos de tempo. A média da área sob a curva da concentração plasmática/tempo (AUC_{∞}) variou de 4,5 a 6,9 mcg*hora/mL. O volume médio de distribuição (Vd) variou de 0,24 a 0,6 L/kg. A média da depuração plasmática (CL) variou de 1,7 a 2,7 mL/min/kg, e a média da meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) variou de 1,5 a 3,6 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ALDURAZYME é contraindicado a pacientes que já demonstraram hipersensibilidade grave (reação anafilática) à laronidase ou a qualquer um dos componentes do medicamento que também ocorreu após reexposição (vide 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas). Os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento, nesses casos, deverão ser cuidadosamente avaliados pelo médico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes com doença aguda no momento da infusão de ALDURAZYME parecem ter maior risco de apresentar reações adversas relacionadas à infusão (RAI). Deve-se avaliar cuidadosamente o estado clínico do paciente antes da administração de ALDURAZYME.

É altamente recomendável que os pacientes recebam antipiréticos e / ou anti-histamínicos aproximadamente 60 minutos antes do início da infusão. Se reações adversas relacionadas à infusão ocorrerem, independentemente de pré-tratamento, a diminuição da taxa de infusão, interrupção temporária da infusão, e / ou administração adicional de antipiréticos e / ou anti-histamínicos podem amenizar os sintomas.

Reações de Hipersensibilidade: Pacientes tratados com ALDURAZYME podem desenvolver reações de hipersensibilidade relacionadas à infusão (incluindo anafilaxia). Algumas dessas reações foram fatais e incluíram insuficiência respiratória, desconforto respiratório, estridor, taquipneia, broncoespasmos, distúrbio obstrutivo das vias aéreas, hipóxia, hipertensão, bradicardia e urticária. Nos estudos clínicos, um paciente desenvolveu reação anafilática grave aproximadamente três horas após o início da infusão (na 62ª semana de tratamento), a qual consistiu em urticária e obstrução das vias aéreas. A reanimação exigiu traqueostomia de emergência. A obstrução das vias aéreas superiores relacionada à MPS I pré-existente nesse paciente pode ter contribuído para a gravidade desta reação (vide 9. Reações Adversas).

Na pós-comercialização, um paciente de três anos de idade, gravemente afetado pela MPS I, tratado com o produto comercial, teve reação anafilática e parada respiratória.

A maioria das reações adversas relacionadas à infusão pode ser melhorada pela diminuição da velocidade da infusão e/ou por tratamento com antipiréticos e/ou anti-histamínicos adicionais. Se reações graves de hipersensibilidade ou anafiláticas ocorrerem, suspenda imediatamente a infusão de ALDURAZYME e inicie tratamento apropriado.

Os riscos e benefícios da readministração de ALDURAZYME após reação de hipersensibilidade grave ou anafilática devem ser considerados. Deve-se ter extremo cuidado, com medidas apropriadas disponíveis de reanimação, se a decisão para readministrar o medicamento for tomada.

Deve-se ter cuidado se a epinefrina estiver sendo considerada para uso em pacientes com MPS I devido ao aumento da prevalência de doença arterial coronariana nesses pacientes.

Testes laboratoriais úteis no monitoramento de pacientes

A avaliação da bioatividade durante os estudos clínicos incluiu alterações urinárias dos níveis de glicosaminoglicanos (GAG), que demonstraram diminuição em pacientes tratados com ALDURAZYME, em comparação com aqueles tratados com placebo.

Conforme observado nos estudos clínicos, é esperado que os pacientes desenvolvam anticorpos para ALDURAZYME. É altamente recomendável que os pacientes sejam monitorados periodicamente para a formação de anticorpo IgG. Sugere-se que amostras basais de sangue sejam coletadas antes da primeira infusão, para servir como parâmetro aos títulos de anticorpos, em caso de ocorrência de eventos adversos significativos.

Não foram realizados estudos com ALDURAZYME sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Uso em idosos: a segurança e a eficácia de ALDURAZYME em pacientes com mais de 65 anos não foram estabelecidas.

Uso em crianças: pacientes com menos de cinco anos de idade não foram incluídos nos estudos clínicos devido à incapacidade de se cumprirem as avaliações de resultados de eficácia primária. Não se tem conhecimento se crianças com idade inferior a cinco anos respondem diferentemente de outras crianças.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco B: ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Estudos de reprodução foram realizados em ratos machos e fêmeas, os quais não revelaram evidências de dano à fertilidade ou prejuízo ao feto devido a ALDURAZYME. Contudo, não há estudos adequados ou bem controlados com mulheres grávidas. Devido ao fato de estudos sobre reprodução animal nem sempre predizerem respostas humanas, ALDURAZYME deve ser usado durante a gravidez somente se evidentemente necessário.

Não é conhecido se ALDURAZYME é excretado no leite humano. Considerando que muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando ALDURAZYME for administrado a lactantes.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fertilidade: Não existe dados clínicos sobre os efeitos de ALDURAZYME na fertilidade. Os dados pré-clínicos não revelaram nenhum resultado adverso significativo.

Carcinogênese: não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico de ALDURAZYME.

Mutagênese não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico de ALDURAZYME. Não há interações conhecidas com o DNA.

Diminuição da fertilidade: não foram realizados estudos para avaliar o potencial efeito de ALDURAZYME na fertilidade de humanos.

Toxicologia: dados não-clínicos não revelam riscos especiais para humanos baseados em estudos de segurança, farmacologia, toxicidade de dose única, toxicidade de doses repetidas e toxicidade reprodutiva que incluiu avaliação de ambas fertilidades e desenvolvimento embriofetal.

Toxicidade reprodutiva: estudo de fertilidade intravenosa e toxicidade geral reprodutiva de ALDURAZYME em ratos não demonstrou toxicidade reprodutiva em doses até 3,6 mg/kg.

Uso em pacientes com insuficiência hepática e/ou renal: a segurança e eficácia de ALDURAZYME não foram estabelecidas nesses pacientes.

Abuso e dependência: não há relatos de abuso ou dependência de pacientes com ALDURAZYME.

Até o momento não há informações de que ALDURAZYME (laronidase) possa causar doping.

Este medicamento contém 29,7 mg de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Não foram realizados estudos de metabolismo “in vitro”.

Interações com alimentos e bebidas são improváveis. Não foram realizados estudos formais de interação com alimento.

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

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

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentos – doenças.

Na ausência de estudos de compatibilidade, ALDURAZYME não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar ALDURAZYME sob refrigeração, à temperatura entre 2 e 8 °C. **NÃO CONGELAR.**

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, para frascos não abertos.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Soluções diluídas de ALDURAZYME devem ser utilizadas imediatamente. Este produto não contém conservantes. Se não for possível usá-lo imediatamente, a solução diluída pode ser armazenada por até 36 horas após preparação, entre 2 e 8 °C. Não é recomendado armazenar a solução diluída em temperatura ambiente.

ALDURAZYME é uma solução injetável, estéril, apirogênica, incolor a amarelo-claro, transparente a levemente opalescente, para uso intravenoso único e que deve ser diluída antes da administração.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada frasco de ALDURAZYME é destinado a uso único. O concentrado da solução para infusão deve ser diluído em solução de cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%), utilizando técnica asséptica. É recomendado que a solução diluída de ALDURAZYME seja administrada utilizando equipamento de infusão equipado com filtro em linha de 0,2µm.

Diluição (utilizando técnica asséptica)

- Determine o número de frascos a serem diluídos, com base no peso individual do paciente e na dose recomendada de 0,58 mg/kg [peso do paciente (kg) x 1 mL/kg de ALDURAZYME = total de mL de ALDURAZYME, em seguida, total de mL de ALDURAZYME ÷ 5 mL por frasco = total de frascos]. Arredonde até o próximo frasco inteiro. Remova o número necessário de frascos do refrigerador aproximadamente 20 minutos antes, para permitir que atinjam temperatura ambiente. Não aqueça os frascos nem os leve ao micro-ondas.
- Antes da diluição, inspecione visualmente cada frasco para material particulado e mudança na coloração. A solução é transparente à levemente opalescente, incolor à amarelo pálido, e deve estar livre de partículas visíveis. Algumas partículas translúcidas podem estar presentes. Não utilize frascos que exibam material particulado ou mudança na coloração.
- Determine o volume total de infusão a ser utilizado, com base no peso corporal do paciente. O volume total final deve ser de 100 mL (se o peso corporal for menor ou igual a 20 kg) ou 250 mL (se o peso corporal for superior a 20 kg) de solução para infusão de cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%).
- Retire e descarte o volume da solução para infusão de cloreto de sódio 0,9% da bolsa de infusão igual ao volume de ALDURAZYME a ser adicionado.
- Retire lentamente o volume calculado de ALDURAZYME do número apropriado de frascos, tendo cuidado para evitar agitação excessiva. Não use agulha com filtro, uma vez que pode causar agitação. Agitação pode desnaturar ALDURAZYME, tornando-o biologicamente inativo.
- Acrescente lentamente os volumes combinados da solução de ALDURAZYME em solução para infusão de cloreto de sódio 0,9% tendo cuidado para evitar agitação das soluções. Não use agulha com filtro.
- Gire suavemente a bolsa de infusão para garantir distribuição adequada de ALDURAZYME. Não agite a solução.
- Misturar gentilmente a solução para infusão.

- Antes de usar, inspecione visualmente a solução quanto à presença de material particulado. Apenas soluções límpidas e incolores, sem partículas visíveis, devem ser utilizadas.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

POSOLOGIA

A posologia recomendada de ALDURAZYME é de 0,58 mg/kg (100 U/kg) de peso corporal administrada uma vez por semana como infusão intravenosa durante três a quatro horas. Pré-tratamento com antipiréticos e/ou anti-histamínicos é recomendado aproximadamente 60 minutos antes do início da infusão.

O volume total da infusão é determinado pelo peso corpóreo do paciente e deve ser administrado durante aproximadamente 3 a 4 horas. Os pacientes com peso corpóreo de 20 kg ou menos deverão receber o volume total de 100 mL. Pacientes com peso corpóreo acima de 20 kg deverão receber o volume total de 250 mL. A velocidade inicial da infusão de 10 mcg/kg/h pode ser gradativamente aumentada a cada 15 minutos durante a primeira hora, conforme tolerado, até que a velocidade máxima de 200 mcg/kg/h de infusão seja atingida. A velocidade máxima é, então, mantida para o restante da infusão (de duas a três horas).

Para controlar os sintomas da Mucopolissacaridose I é recomendado que o tratamento com ALDURAZYME seja contínuo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudo de fase 3 duplo-cego controlado por placebo e estudos de extensão abertos com 45 pacientes que receberam até 208 semanas de tratamento com ALDURAZYME, as reações adversas mais frequentemente reportadas estão listadas abaixo.

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que usam este medicamento):

- Distúrbios gastrointestinais: Náusea.
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: Pirexia
- Infecções e Infestações: Infecção no trato respiratório superior
- Distúrbios nos tecidos musculoesquelético e conjuntivo: Artralgia e calafrios.
- Distúrbios no Sistema nervoso: Cefaleia, hiperreflexia e parestesia.
- Distúrbios na pele e tecido subcutâneo: Angioedema e erupção da pele (rash cutâneo).
- Distúrbios vasculares: Rubor e acesso venoso precário.

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Distúrbios no sistema linfático e sanguíneo: Trombocitopenia
- Distúrbios cardíacos: Taquicardia.
- Distúrbios oculares: Opacidade corneal
- Distúrbios gastrointestinais: Vômito, dor abdominal e diarreia.
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: Dor no local da injeção.
- Distúrbios hepatobiliares: Hiperbilirrubinemia
- Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos: Prurido e urticária.
- Distúrbios vasculares: Hipotensão, hipertensão e diminuição da saturação de oxigênio.

A maioria dos eventos adversos relacionados nos estudos clínicos foram reações associadas à infusão, de gravidade leve à moderada. Reações associadas à infusão foram relatadas em 24 dos 45 (53%) pacientes durante o tratamento com ALDURAZYME em estudos de Fase 3, e em sete dos 20 pacientes (35%) no estudo de Fase 2. Ao longo do tempo, a frequência de reações adversas associadas à infusão diminuiu. A maioria das reações associadas à infusão que exigiu intervenção foi controlada por diminuição da velocidade de infusão, interrupção temporária da infusão e/ou administração de antipiréticos e/ou anti-histamínicos.

As reações adversas associadas à infusão mais frequentemente relatadas nos estudos de Fase 3 foram: erupção cutânea (rash cutâneo), rubor, cefaleia, pirexia, dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos. No estudo de Fase 2, foram: pirexia, calafrios, aumento da pressão sanguínea, diminuição da saturação de oxigênio e taquicardia. Em geral, as reações provenientes de relatos de pós-comercialização foram de natureza similar às observadas em estudos clínicos.

Um estudo de fase 4 de 26 semanas foi conduzido em 33 pacientes com MPS I para avaliar a farmacodinâmica e a segurança da dose aprovada de 0,58 mg/kg (100 U/kg) uma vez por semana e 3 diferentes regimes posológicos de ALDURAZYME: 1,2 mg/kg (200 U/kg) uma vez por semana, 1,2 mg/kg (200 U/kg) uma vez a cada duas semanas e 1,8 mg/kg (300 U/kg) a cada duas semanas. O grupo recebendo a dose aprovada teve o menor número de pacientes que apresentaram Reações Adversas ao Fármaco e Reações Relacionadas à Infusão, embora o número de pacientes com Reações Adversas ao Fármaco e Reações Relacionadas à Infusão tenha sido, de maneira geral, similar entre os grupos recebendo diferentes regimes posológicos. Em geral, o tipo de Reação Relacionada à Infusão foi similar àquela observada em outros estudos clínicos.

Reações gerais no local de infusão com a administração de ALDURAZYME são muito comuns. Durante os ensaios clínicos e a experiência pós-comercialização, as reações no local da infusão/injeção incluíram: extravasamento, dor, eritema, edema, desconforto, urticária, palidez, mácula e calor.

Reações Adversas graves

No estudo fase 3 de extensão aberto, um único paciente com obstrução pré-existente das vias aéreas apresentou grave reação anafilática aproximadamente três horas após o início da infusão (na 62ª semana do tratamento), que consistiu em urticária e obstrução das vias aéreas. A reanimação exigiu traqueostomia de emergência. Este paciente apresentou teste positivo para IgE e interrompeu o tratamento com ALDURAZYME.

Reações Adversas observadas pós-comercialização

Além das reações à infusão relatadas nos estudos clínicos, as seguintes reações à infusão foram relatadas em pacientes durante o uso de ALDURAZYME em pós-registro: tosse, dispneia, diminuição da saturação de oxigênio / hipóxia, taquipneia, cianose, insuficiência respiratória, anticorpo específico contra o medicamento, anticorpos neutralizadores, hipersensibilidade, bradicardia e manifestações de angioedema, tal como edema facial e edema de laringe. Reações adversas adicionais significantes incluíram relatos graves de broncoespasmo associado à infusão que exigiu tratamento com epinefrina, corticosteroides e/ou terapia com oxigênio. Alguns pacientes foram expostos novamente ao ALDURAZYME, obtendo sucesso.

Outras reações à infusão reportadas durante o uso do medicamento incluem: palidez, fadiga, eritema, edema periférico, parestesia, sensação de calor e frio.

Houve pequeno número de relatos de extravasamento em pacientes tratados com ALDURAZYME. Não houve relatos de necrose de tecido associado ao extravasamento.

Imunogenicidade

Durante os estudos clínicos, quase todos os pacientes tratados com ALDURAZYME desenvolveram anticorpos IgG contra o produto. O início da positividade para anticorpos antidrogas (ADA) na maioria dos pacientes ocorreu dentro de 3 meses após o início do tratamento com ALDURAZYME e, geralmente, diminuiu ao longo do tempo. Títulos mais altos de ADA foram observados em pacientes com formas mais graves de MPS I. Pacientes com títulos de ADA persistentemente altos tenderam a ter menos redução nos níveis urinários de GAGs. Em doentes com declínio clínico, considerar a avaliação de nos níveis urinários de GAGs, ADA e anticorpos neutralizantes.

Em geral, pequeno número de pacientes apresentou resultado positivo para anticorpos IgE. O desenvolvimento de anticorpos IgE pode estar associado a hipersensibilidade ou reações anafiláticas (vide 5. Advertências e Precauções).

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nos estudos clínicos, pacientes receberam doses até 1,8 mg/kg de peso corpóreo a cada 2 semanas.

A administração inadequada de ALDURAZYME (superdose e/ou velocidade de infusão maior que a recomendada) pode estar associada a reações adversas ao medicamento. Uma administração excessivamente rápida de ALDURAZYME pode resultar em náuseas, dores abdominais, cefaleias, tonturas e dispneia.

Se ocorrerem sinais ou sintomas associados à sobredosagem ou a uma taxa de perfusão superior à recomendada, a perfusão deve ser interrompida imediatamente. Se clinicamente apropriado, pode ser indicada uma intervenção adicional.

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

DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.8326.0344

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
®Marca registrada

Produzido por:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH. & CO.KG
Langenargen - Alemanha

Embalado por:
Genzyme Corporation
Northborough - EUA

IB130624

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



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/07/2024.

ALDURAZYME®
laronidase**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável, 2,9 mg/5 mL, um frasco-ampola acondicionado em cartucho de cartolina.

USO INTRAVENOSO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Princípio ativo: cada mL de ALDURAZYME contém 0,58 mg de laronidase. O volume extraível por frasco é de 5 mL, o que corresponde ao total de 2,9 mg (500 U).

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

ALDURAZYME é indicado a pacientes com as formas Hurler e Hurler-Scheie da doença Mucopolissacaridose I (MPS I) e a pacientes com a forma Scheie que apresentam sintomas de moderados a graves.

Os riscos e benefícios de tratar pacientes levemente afetados com a forma Scheie não foram estabelecidos.

ALDURAZYME demonstrou melhorar a função pulmonar e a capacidade de caminhar. ALDURAZYME não foi avaliado quanto à eficácia nas manifestações do distúrbio sobre o sistema nervoso central.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de ALDURAZYME foi avaliada em dois estudos clínicos, e a informação detalhada é fornecida abaixo. Adicionalmente, vários outros estudos foram conduzidos (como o estudo de otimização de dose fase 4).

ALDURAZYME foi estudado em ensaio clínico de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 45 pacientes com MPS I, dos quais um foi avaliado clinicamente como possuindo a forma Hurler, trinta e sete com a forma Hurler-Scheie e sete com a forma Scheie. Todos os pacientes, no estado basal, apresentavam capacidade vital forçada (CVF) menor ou igual a 77% do previsto. Os pacientes receberam ALDURAZYME a 0,58 mg/kg (100 U/kg) ou placebo, uma vez por semana durante 26 semanas. Todos os pacientes foram tratados com antipiréticos e anti-histamínicos antes de cada infusão.

As avaliações de resultados de eficácia primária foram CVF e distância percorrida em seis minutos (teste de caminhada de seis minutos, TC6M). Depois de 26 semanas, os pacientes tratados com ALDURAZYME mostraram melhora na CVF e no TC6M, em comparação aos pacientes tratados com placebo.

Avaliações de bioatividade foram feitas por meio de mudanças no tamanho do fígado e níveis de GAG urinário. O tamanho do fígado e os níveis de GAG urinário diminuíram em pacientes tratados com ALDURAZYME, em comparação aos pacientes tratados com placebo.

Em estudo de extensão fase III aberto, todos os 45 pacientes que participaram receberam ALDURAZYME sem cegamento, 0,58 mg/kg (100 U/kg) semanalmente, por 182 semanas. Quarenta de 45 pacientes (89%) completaram o estudo. Resultados deste estudo demonstraram que o tratamento a longo prazo com ALDURAZYME ofereceu benefícios clínicos contínuos aos pacientes.

Durante o estudo de extensão, pacientes que receberam inicialmente placebo no estudo duplo-cego receberam ALDURAZYME pelo total de 182 semanas de tratamento, enquanto os pacientes que receberam ALDURAZYME no estudo duplo-cego receberam o total de 208 semanas de tratamento. Após 182 ou 208 semanas de tratamento com ALDURAZYME, nos grupos ALDURAZYME / placebo e ALDURAZYME / ALDURAZYME, o percentual médio da CVF prevista estabilizou (-3,3 e -1,2 pontos percentuais, respectivamente) e a distância T6MC média melhorou (19,4 e 39,2 metros, respectivamente). A média de flexão de ombro melhorou durante a duração do estudo (18,3 e 13,1 graus, respectivamente). Os pacientes relataram melhora nas atividades diárias, conforme diminuição clínica significativa (-0,28 e -0,43, respectivamente) no índice de incapacidade HAQ / CHAQ [(Health Assessment Questionnaire/Childhood Health Assessment Questionnaire) (questionário de avaliação de saúde / questionário de avaliação de saúde na infância)]. Melhoras foram observadas no índice de apneia / hipopneia (-4,8 e -4,0 eventos/hora, respectivamente). Dos 26 pacientes com volume hepático anormal no início do tratamento, 22 (85%) atingiram tamanho normal do fígado ao final do estudo. Os níveis urinários de GAG ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina) diminuíram (-77,0 e -66,3 % respectivamente) e foram mantidos, com ambos os

grupos atingindo baixos níveis ao final do estudo (55,3 e 59,8 µg/mg de creatinina, respectivamente). O total de 15 entre 45 pacientes (33%) atingiu intervalo normal de níveis GAG na urina durante o período do estudo.

A eficácia de ALDURAZYME também foi avaliada em estudo de otimização de dose de fase 4 aberto de 26 semanas de 32 pacientes avaliados com 4 regimes posológicos: 0,58 mg/kg (100 U/kg) uma vez por semana, 1,2 mg/kg (200 U/kg) por semana, 1,2 mg/kg (200 U/kg) a cada 2 semanas, ou 1,8 mg/kg (300 U/kg) a cada 2 semanas. Não foi verificada nenhuma vantagem clara das doses mais elevadas relativamente à dose recomendada. O regime de 200 U/Kg, IV, de 2 em 2 semanas poderá ser uma alternativa aceitável para doentes com dificuldades em receber perfusões semanais; no entanto, não há evidência de que a eficácia clínica a longo prazo destes dois regimes posológicos seja equivalente.

Referências bibliográficas

1. Wraith E., Clarke L.A., Beck M. et al. Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis I: A Randomized, Double-Blinded, Placebo- Controlled, Multinational Study of Recombinant Human α -L- iduronidase (Monidase). *Journal of Pediatrics*. 2004: 581-588.
2. Clarke L.A., Wraith E., Beck M. et al. Long-term Efficacy and Safety of Laronidase in the Treatment of Mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009; 123 (1): 229-240.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Os distúrbios de acumulação de mucopolissacarídeos são causados pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas necessárias para o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG). MPS I é caracterizada pela deficiência de α -L-iduronidase, uma hidrolase lisossômica que catalisa a hidrólise dos resíduos terminais do ácido α -L-idurônico de sulfato de dermatano e sulfato de heparano. A atividade reduzida ou ausente da α -L-iduronidase resulta no acúmulo de substratos de GAG, sulfato de dermatano e sulfato de heparano por todo o corpo, levando à disfunção disseminada de células, tecidos e órgãos.

O racional para a terapia com ALDURAZYME na MPS I é fornecer uma enzima exógena, absorvida pelos lisossomos e que aumenta o catabolismo de GAG. A captação de ALDURAZYME pelas células nos lisossomas é muito provavelmente mediada por cadeias de oligossacarídeos de laronidase terminadas em manose-6-fosfato ligando-se a receptores específicos de manose-6-fosfato.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da laronidase foi avaliada em 12 pacientes com MPS I que receberam 0,58 mg/kg (100 U/kg) de ALDURAZYME em uma infusão de quatro horas no estudo placebo-controlado. Após a primeira, a 12ª e a 26ª infusões semanais, a média das concentrações plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) variou de 1,2 a 1,7 mcg/mL nos três pontos de tempo. A média da área sob a curva da concentração plasmática/tempo (AUC_{∞}) variou de 4,5 a 6,9 mcg*hora/mL. O volume médio de distribuição (Vd) variou de 0,24 a 0,6 L/kg. A média da depuração plasmática (CL) variou de 1,7 a 2,7 mL/min/kg, e a média da meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) variou de 1,5 a 3,6 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ALDURAZYME é contraindicado a pacientes que já demonstraram hipersensibilidade grave (reação anafilática) à laronidase ou a qualquer um dos componentes do medicamento que também ocorreu após reexposição (vide 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas). Os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento, nesses casos, deverão ser cuidadosamente avaliados pelo médico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes com doença aguda no momento da infusão de ALDURAZYME parecem ter maior risco de apresentar reações adversas relacionadas à infusão (RAI). Deve-se avaliar cuidadosamente o estado clínico do paciente antes da administração de ALDURAZYME.

É altamente recomendável que os pacientes recebam antipiréticos e / ou anti-histamínicos aproximadamente 60 minutos antes do início da infusão. Se reações adversas relacionadas à infusão ocorrerem, independentemente de pré-tratamento, a diminuição da taxa de infusão, interrupção temporária da infusão, e / ou administração adicional de antipiréticos e / ou anti-histamínicos podem amenizar os sintomas.

Reações de Hipersensibilidade: Pacientes tratados com ALDURAZYME podem desenvolver reações de hipersensibilidade relacionadas à infusão (incluindo anafilaxia). Algumas dessas reações foram fatais e incluíram insuficiência respiratória, desconforto respiratório, estridor, taquipneia, broncoespasmos, distúrbio obstrutivo das vias aéreas, hipóxia, hipertensão, bradicardia e urticária. Nos estudos clínicos, um paciente desenvolveu reação anafilática grave aproximadamente três horas após o início da infusão (na 62ª semana de tratamento), a qual consistiu em urticária e obstrução das vias aéreas. A reanimação

exigiu traqueostomia de emergência. A obstrução das vias aéreas superiores relacionada à MPS I pré-existente nesse paciente pode ter contribuído para a gravidade desta reação (vide 9. Reações Adversas).

Na pós-comercialização, um paciente de três anos de idade, gravemente afetado pela MPS I, tratado com o produto comercial, teve reação anafilática e parada respiratória.

A maioria das reações adversas relacionadas à infusão pode ser melhorada pela diminuição da velocidade da infusão e/ou por tratamento com antipiréticos e/ou anti-histamínicos adicionais. Se reações graves de hipersensibilidade ou anafiláticas ocorrerem, suspenda imediatamente a infusão de ALDURAZYME e inicie tratamento apropriado.

Os riscos e benefícios da readministração de ALDURAZYME após reação de hipersensibilidade grave ou anafilática devem ser considerados. Deve-se ter extremo cuidado, com medidas apropriadas disponíveis de reanimação, se a decisão para readministrar o medicamento for tomada.

Deve-se ter cuidado se a epinefrina estiver sendo considerada para uso em pacientes com MPS I devido ao aumento da prevalência de doença arterial coronariana nesses pacientes.

Testes laboratoriais úteis no monitoramento de pacientes

A avaliação da bioatividade durante os estudos clínicos incluiu alterações urinárias dos níveis de glicosaminoglicanos (GAG), que demonstraram diminuição em pacientes tratados com ALDURAZYME, em comparação com aqueles tratados com placebo.

Conforme observado nos estudos clínicos, é esperado que os pacientes desenvolvam anticorpos para ALDURAZYME. É altamente recomendável que os pacientes sejam monitorados periodicamente para a formação de anticorpo IgG. Sugere-se que amostras basais de sangue sejam coletadas antes da primeira infusão, para servir como parâmetro aos títulos de anticorpos, em caso de ocorrência de eventos adversos significativos.

Não foram realizados estudos com ALDURAZYME sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Uso em idosos: a segurança e a eficácia de ALDURAZYME em pacientes com mais de 65 anos não foram estabelecidas.

Uso em crianças: pacientes com menos de cinco anos de idade não foram incluídos nos estudos clínicos devido à incapacidade de se cumprirem as avaliações de resultados de eficácia primária. Não se tem conhecimento se crianças com idade inferior a cinco anos respondem diferentemente de outras crianças.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco B: ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Estudos de reprodução foram realizados em ratos machos e fêmeas, os quais não revelaram evidências de dano à fertilidade ou prejuízo ao feto devido a ALDURAZYME. Contudo, não há estudos adequados ou bem controlados com mulheres grávidas. Devido ao fato de estudos sobre reprodução animal nem sempre predizerem respostas humanas, ALDURAZYME deve ser usado durante a gravidez somente se evidentemente necessário.

Não é conhecido se ALDURAZYME é excretado no leite humano. Considerando que muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando ALDURAZYME for administrado a lactantes.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fertilidade: Não existem dados clínicos sobre os efeitos de ALDURAZYME na fertilidade. Os dados pré-clínicos não revelaram nenhum resultado adverso significativo.

Carcinogênese: não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico de ALDURAZYME.

Mutagênese não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico de ALDURAZYME. Não há interações conhecidas com o DNA.

Diminuição da fertilidade: não foram realizados estudos para avaliar o potencial efeito de ALDURAZYME na fertilidade de humanos.

Toxicologia: dados não-clínicos não revelam riscos especiais para humanos baseados em estudos de segurança, farmacologia, toxicidade de dose única, toxicidade de doses repetidas e toxicidade reprodutiva que incluiu avaliação de ambas as fertilidades e desenvolvimento embrionário fetal.

Toxicidade reprodutiva: estudo de fertilidade intravenosa e toxicidade geral reprodutiva de ALDURAZYME em ratos não demonstrou toxicidade reprodutiva em doses até 3,6 mg/kg.

Uso em pacientes com insuficiência hepática e/ou renal: a segurança e eficácia de ALDURAZYME não foram estabelecidas nesses pacientes.

Abuso e dependência: não há relatos de abuso ou dependência de pacientes com ALDURAZYME.

Até o momento não há informações de que ALDURAZYME (laronidase) possa causar doping.

Este medicamento contém 29,7 mg de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Não foram realizados estudos de metabolismo “in vitro”.

Interações com alimentos e bebidas são improváveis. Não foram realizados estudos formais de interação com alimento.

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

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

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentos – doenças.

Na ausência de estudos de compatibilidade, ALDURAZYME não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar ALDURAZYME sob refrigeração, à temperatura entre 2 e 8 °C. NÃO CONGELAR.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, para frascos não abertos.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Soluções diluídas de ALDURAZYME devem ser utilizadas imediatamente. Este produto não contém conservantes. Se não for possível usá-lo imediatamente, a solução diluída pode ser armazenada por até 36 horas após preparação, entre 2 e 8 °C.

Não é recomendado armazenar a solução diluída em temperatura ambiente.

ALDURAZYME é uma solução injetável, estéril, apirogênica, incolor a amarelo-claro, transparente a levemente opalescente, para uso intravenoso único e que deve ser diluída antes da administração.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada frasco de ALDURAZYME é destinado a uso único. O concentrado da solução para infusão deve ser diluído em solução de cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%), utilizando técnica asséptica. É recomendado que a solução diluída de ALDURAZYME seja administrada utilizando equipamento de infusão equipado com filtro em linha de 0,2µm.

Diluição (utilizando técnica asséptica)

- Determine o número de frascos a serem diluídos, com base no peso individual do paciente e na dose recomendada de 0,58 mg/kg [peso do paciente (kg) x 1 mL/kg de ALDURAZYME = total de mL de ALDURAZYME, em seguida, total de mL de ALDURAZYME ÷ 5 mL por frasco = total de frascos]. Arredonde até o próximo frasco inteiro. Remova o número necessário de frascos do refrigerador aproximadamente 20 minutos antes, para permitir que atinjam temperatura ambiente. Não aqueça os frascos nem os leve ao micro-ondas.
- Antes da diluição, inspecione visualmente cada frasco para material particulado e mudança na coloração. A solução é transparente à levemente opalescente, incolor à amarelo pálido, e deve estar livre de partículas visíveis. Algumas partículas translúcidas podem estar presentes. Não utilize frascos que exibam material particulado ou mudança na coloração.
- Determine o volume total de infusão a ser utilizado, com base no peso corporal do paciente. O volume total final deve ser de 100 mL (se o peso corporal for menor ou igual a 20 kg) ou 250 mL (se o peso corporal for superior a 20 kg) de solução para infusão de cloreto de sódio 9mg/mL (0,9%).
- Retire e descarte o volume da solução para infusão da solução de cloreto de sódio 0,9% da bolsa de infusão igual ao volume de ALDURAZYME a ser adicionado.
- Retire lentamente o volume calculado de ALDURAZYME do número apropriado de frascos, tendo cuidado para evitar agitação excessiva. Não use agulha com filtro, uma vez que pode causar agitação. Agitação pode desnaturar ALDURAZYME, tornando-o biologicamente inativo.
- Acrescente lentamente os volumes combinados da solução de ALDURAZYME em solução para infusão de cloreto de sódio 0,9% tendo cuidado para evitar agitação das soluções. Não use agulha com filtro.
- Gire suavemente a bolsa de infusão para garantir distribuição adequada de ALDURAZYME. Não agite a solução.

- Misturar gentilmente a solução para infusão.
- Antes de usar, inspecione visualmente a solução quanto à presença de material particulado. Apenas soluções límpidas e incolores, sem partículas visíveis, devem ser utilizadas.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

POSOLOGIA

A posologia recomendada de ALDURAZYME é de 0,58 mg/kg (100 U/kg) de peso corporal administrada uma vez por semana como infusão intravenosa durante três a quatro horas. Pré-tratamento com antipiréticos e/ou anti-histamínicos é recomendado aproximadamente 60 minutos antes do início da infusão.

O volume total da infusão é determinado pelo peso corpóreo do paciente e deve ser administrado durante aproximadamente 3 a 4 horas. Os pacientes com peso corpóreo de 20 kg ou menos deverão receber o volume total de 100 mL. Pacientes com peso corpóreo acima de 20 kg deverão receber o volume total de 250 mL. A velocidade inicial da infusão de 10 mcg/kg/h pode ser gradativamente aumentada a cada 15 minutos durante a primeira hora, conforme tolerado, até que a velocidade máxima de 200 mcg/kg/h de infusão seja atingida. A velocidade máxima é, então, mantida para o restante da infusão (de duas a três horas).

Para controlar os sintomas da Mucopolissacaridose I é recomendado que o tratamento com ALDURAZYME seja contínuo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudo de fase 3 duplo-cego controlado por placebo e estudos de extensão abertos com 45 pacientes que receberam até 208 semanas de tratamento com ALDURAZYME, as reações adversas mais frequentemente reportadas estão listadas abaixo. Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que usam este medicamento):

- Distúrbios gastrointestinais: Náusea.
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: Pirexia
- Infecções e Infestações: Infecção no trato respiratório superior
- Distúrbios nos tecidos musculoesquelético e conjuntivo: Artralgia e calafrios.
- Distúrbios no Sistema nervoso: Cefaleia, hiperreflexia e parestesia.
- Distúrbios na pele e tecido subcutâneo: Angioedema e erupção da pele (rash cutâneo).
- Distúrbios vasculares: Rubor e acesso venoso precário.

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Distúrbios no sistema linfático e sanguíneo: Trombocitopenia
- Distúrbios cardíacos: Taquicardia.
- Distúrbios oculares: Opacidade corneal
- Distúrbios gastrointestinais: Vômito, dor abdominal e diarreia.
- Distúrbios gerais e condições do local de administração: Dor no local da injeção.
- Distúrbios hepatobiliares: Hiperbilirrubinemia
- Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos: Prurido e urticária.
- Distúrbios vasculares: Hipotensão, hipertensão e diminuição da saturação de oxigênio.

A maioria dos eventos adversos relacionados nos estudos clínicos foram reações associadas à infusão, de gravidade leve à moderada. Reações associadas à infusão foram relatadas em 24 dos 45 (53%) pacientes durante o tratamento com ALDURAZYME em estudos de Fase 3, e em sete dos 20 pacientes (35%) no estudo de Fase 2. Ao longo do tempo, a frequência de reações adversas associadas à infusão diminuiu. A maioria das reações associadas à infusão que exigiu intervenção foi controlada por diminuição da velocidade de infusão, interrupção temporária da infusão e/ou administração de antipiréticos e / ou anti-histamínicos.

As reações adversas associadas à infusão mais frequentemente relatadas nos estudos de Fase 3 foram: erupção cutânea (rash cutâneo), rubor, cefaleia, pirexia, dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos. No estudo de Fase 2, foram: pirexia, calafrios, aumento da pressão sanguínea, diminuição da saturação de oxigênio e taquicardia. Em geral, as reações provenientes de relatos de pós-comercialização foram de natureza similar às observadas em estudos clínicos.

Um estudo de fase 4 de 26 semanas foi conduzido em 33 pacientes com MPS I para avaliar a farmacodinâmica e a segurança da dose aprovada de 0,58 mg/kg (100 U/kg) uma vez por semana e 3 diferentes regimes posológicos de ALDURAZYME: 1,2 mg/kg (200 U/kg) uma vez por semana, 1,2 mg/kg (200 U/kg) uma vez a cada duas semanas e 1,8 mg/kg (300 U/kg) a cada duas semanas. O grupo recebendo a dose aprovada teve o menor número de pacientes que apresentaram Reações Adversas ao Fármaco e Reações Relacionadas à Infusão, embora o número de pacientes com Reações Adversas ao Fármaco

e Reações Relacionadas à Infusão tenha sido, de maneira geral, similar entre os grupos recebendo diferentes regimes posológicos. Em geral, o tipo de Reação Relacionada à Infusão foi similar àquela observada em outros estudos clínicos. Reações gerais no local de infusão com a administração de ALDURAZYME são muito comuns. Durante os ensaios clínicos e a experiência pós-comercialização, as reações no local da infusão/injeção incluíram: extravasamento, dor, eritema, edema, desconforto, urticária, palidez, mácula e calor.

Reações Adversas graves

No estudo fase 3 de extensão aberto, um único paciente com obstrução pré-existente das vias aéreas apresentou grave reação anafilática aproximadamente três horas após o início da infusão (na 62ª semana do tratamento), que consistiu em urticária e obstrução das vias aéreas. A reanimação exigiu traqueostomia de emergência. Este paciente apresentou teste positivo para IgE e interrompeu o tratamento com ALDURAZYME.

Reações Adversas observadas pós-comercialização

Além das reações à infusão relatadas nos estudos clínicos, as seguintes reações à infusão foram relatadas em pacientes durante o uso de ALDURAZYME em pós-registro: tosse, dispneia, diminuição da saturação de oxigênio / hipóxia, taquipneia, cianose, insuficiência respiratória, anticorpo específico contra o medicamento, anticorpos neutralizadores, hipersensibilidade, bradicardia e manifestações de angioedema, tal como edema facial e edema de laringe. Reações adversas adicionais significantes incluíram relatos graves de broncoespasmo associado à infusão que exigiu tratamento com epinefrina, corticosteroides e/ou terapia com oxigênio. Alguns pacientes foram expostos novamente ao ALDURAZYME, obtendo sucesso.

Outras reações à infusão reportadas durante o uso do medicamento incluem: palidez, fadiga, eritema, edema periférico, parestesia, sensação de calor e frio.

Houve pequeno número de relatos de extravasamento em pacientes tratados com ALDURAZYME. Não houve relatos de necrose de tecido associado ao extravasamento.

Imunogenicidade

Durante os estudos clínicos, quase todos os pacientes tratados com ALDURAZYME desenvolveram anticorpos IgG contra o produto. O início da positividade para anticorpos antidrogas (ADA) na maioria dos pacientes ocorreu dentro de 3 meses após o início do tratamento com ALDURAZYME e, geralmente, diminuiu ao longo do tempo. Títulos mais altos de ADA foram observados em pacientes com formas mais graves de MPS I. Pacientes com títulos de ADA persistentemente altos tenderam a ter menos redução nos níveis urinários de GAGs. Em doentes com declínio clínico, considerar a avaliação de nos níveis urinários de GAGs, ADA e anticorpos neutralizantes.

Em geral, pequeno número de pacientes apresentou resultado positivo para anticorpos IgE. O desenvolvimento de anticorpos IgE pode estar associado a hipersensibilidade ou reações anafiláticas (vide 5. Advertências e Precauções).

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

10. SUPERDOSE

Nos estudos clínicos, pacientes receberam doses até 1,8 mg/kg de peso corpóreo a cada 2 semanas.

A administração inadequada de ALDURAZYME (superdose e/ou velocidade de infusão maior que a recomendada) pode estar associada a reações adversas ao medicamento. Uma administração excessivamente rápida de ALDURAZYME pode resultar em náuseas, dores abdominais, cefaleias, tonturas e dispneia.

Se ocorrerem sinais ou sintomas associados à sobredosagem ou a uma taxa de perfusão superior à recomendada, a perfusão deve ser interrompida imediatamente. Se clinicamente apropriado, pode ser indicada uma intervenção adicional.

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

DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Registro: 1.8326.0344

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

®Marca registrada

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH. & CO.KG

Langenargen - Alemanha

Embalado por:

Genzyme Corporation

Northborough - EUA

IB130624



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



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/07/2024.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	VPS - 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	2,9 MG/5ML SOL INJ CT FA X 5 ML
22/07/2024	0996601/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/07/2024	0996601/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/07/2024	VPS e VP - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2,9 MG/5ML SOL INJ CT FA X 5 ML
31/08/2023	0927637/23-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2023	0927637/23-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2023	VPS e VP - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2,9 MG/5ML SOL INJ CT FA X 5 ML
06/10/2022	4791834/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/10/2022	4791834/22-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/10/2022	VPS - 4. CONTRAINDICAÇÕES - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE -DIZERES LEGAIS VP -3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? -4. O QUE DEVO USAR ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	2,9 MG/5ML SOL INJ CT FA X 5 ML

							-8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - DIZERES LEGAIS		
07/02/2022	0468005/22-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/07/2021	2721303/21-0	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor	12/01/2022	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	2,9 MG/5ML SOL INJ CT FA X 5 ML
10/12/2020	4374630/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS VP/VPS - Dizeres Legais	VP/VPS	2,9 MG/5ML SOL INJ CT FA X 5 ML
25/09/2019	2256786/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/03/2019	0291447/19-6	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	2,9 MG/5ML SOL INJ CT FA X 5 ML
02/10/2018	0955618/18-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0243907/18-7	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	30/04/2018	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	2,9 MG/5ML SOL INJ CT FA X 5 ML