

ALDURAZYME[®]

laronidase

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: ALDURAZYME[®]

Nome genérico: 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 três estudos clínicos, e a informação detalhada é fornecida abaixo.

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 aumentou (19,4 e 39,2 metros, respectivamente). A média de flexão de ombro aumentou durante a duração do estudo (18,3 e 13,1 graus, respectivamente). 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 / hipopnéia (-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 grupos atingindo baixos níveis ao final do estudo (55,3 e 59,8 $\mu\text{g} / \text{mg}$ de creatinina, respectivamente). O total de 15 entre 45 pacientes (33%) atingiu intervalo normal de níveis GAG na urina durante o período do estudo.

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 12^a e a 26^a infusões semanais, a média das concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) variou de 1,2 a 1,7 mcg/mL nos três pontos de tempo. A área média sob a curva da concentração plasmática / tempo (AUC_{∞}) variou de 4,5 a 6,9 mcg•hora/mL. O volume médio de distribuição (V_d) variou de 0,24 a 0,6 L/kg. A depuração média 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. Os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento, nesses casos, deverão ser cuidadosamente avaliados pelo médico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

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, 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. Nos estudos clínicos, um paciente desenvolveu reação anafilática grave aproximadamente três horas após o início da infusão (na 62^a semana de tratamento), a qual consistiu de 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 *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.

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.

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

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 inabilidade 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 predizem 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.

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

Mutagênese ALDURAZYME não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico de ALDURAZYME. Não há interações 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 embrionário. Potencial carcinogênico e danos no DNA não são esperados.

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*.

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 ARMAZENAGEM

Conservar ALDURAZYME sob refrigeração, à temperatura entre 2 a 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 a 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 microondas.
- 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. 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).

Pré-tratamento com antipiréticos e/ou anti-histamínicos é recomendado aproximadamente 60 minutos antes do início da infusão.

Para controlar os sintomas da Mucopolissacaridose I é recomendado que o tratamento com de 200 mcg/kg/h seja contínuo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudo aberto duplo cego de fase 3, com 45 pacientes que receberam 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 gerais e condições do local de administração: pirexia e calafrios.
- Estômago e intestinos: náusea.
- Músculos, ossos e tecido conjuntivo: artralgia.
- Sistema nervoso: cefaleia.
- Pele e tecido subcutâneo: angioedema e erupção da pele (*rash* cutâneo).

- Sistema circulatório: rubor.
- Infecção respiratória (infecção das vias respiratórias altas).
- Hiperreflexia.
- Parestesia.
- Acesso venoso precário.

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

- Coração: taquicardia.
- Estômago e intestinos: vômito, dor abdominal e diarreia.
- Pele e tecidos subcutâneos: prurido e urticária.
- Sistema circulatório: hipotensão, hipertensão e diminuição de oxigênio no sangue.
- Hiperbilirrubinemia.
- Opacidade corneal.
- Dor no local da injeção.
- Trombocitopenia.

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, piroxia, dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos. No estudo de fase 2, foram: piroxia, calafrios, hipertensão, 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.

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 62^a 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 grave: tosse, dispneia, diminuição da saturação de oxigênio / hipóxia, taquipneia, cianose 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 a infusão reportada durante o uso do medicamento inclui: 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, que tenderam a diminuir ao longo do tempo. A presença de níveis elevados de IgG foi associada à redução variável de GAG na urina. A importância clínica dos anticorpos contra ALDURAZYME não é conhecida, incluindo o potencial de neutralização *in vitro*.

Em geral, pequeno número de pacientes apresentou resultado positivo para IgE, um dos quais sofreu grave reação anafilática, com urticária e obstrução das vias aéreas. Estes pacientes positivos para IgE interromperam o tratamento com ALDURAZYME. O teste de anticorpos IgE foi raramente indicado durante os estudos clínicos, e sua significância não foi estabelecida.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não houve relatos de superdose de ALDURAZYME. Nos estudos clínicos, pacientes receberam doses até 1,8 mg/kg de peso corpóreo.

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

MS: 1.2543.0017

Farm. Resp.: Márcia R. Moscatelli – CRF – SP nº 18.713

Fabricados por: Genzyme Corporation – Allston, MA 02134, EUA

OU



Fabricado para: Genzyme Corporation – Cambridge, MA 02142, EUA
Por: Jubilant Hollister Stier Laboratories LLC, Spokane, WA 99207, EUA

Rotulado e Embalado por: Genzyme Corporation – Allston, MA 02134, EUA

Importado por:

Genzyme do Brasil Ltda.
Rua Padre Chico, 224 – São Paulo / SP
CEP: 05008-010
CNPJ: 68.132.950/0001-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 77 123 73

www.genzyme.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ALDURAZYME é uma marca registrada da BioMarin/Genzyme LLC.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (27/03/2013).

V003

