



**Elaprase<sup>®</sup>**

(idursulfase)

Shire Farmacêutica Brasil Ltda

Concentrado para solução para infusão

2 mg/mL

---

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

---

**ELAPRASE®**

idursulfase

**APRESENTAÇÃO**

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

**USO INTRAVENOSO****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS****COMPOSIÇÃO**

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

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

---

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

---

**1. 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.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A segurança e a eficácia de ELAPRASE foram estudadas em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, realizado 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 a somatória da pontuação de dois componentes, conforme a classificação da alteração do ponto inicial até a semana 53, da distância percorrida durante o teste de caminhada seis minutos (TDC-6) e da alteração da % CVF. Este desfecho principal formado pela composição destes 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

em relação ao grupo placebo. As alterações no parâmetro % CVF não foram estatisticamente significativas. (Tabela 1).

**Tabela 1** Resultados dos Estudos Clínicos

|  | ELAPRASE Semanalmente<br>n=32 <sup>a</sup> |             |                        | Placebo<br>n=32 <sup>a</sup> |                |                        | ELAPRASE<br>Semanalmente -<br>Placebo<br><br>Diferenças nas<br>alterações |
|--|--|-------------|------------------------|------------------------------|----------------|------------------------|---|
|  | Inicial                                    | Semana 53   | Alteração <sup>b</sup> | Inicial                      | Semana<br>53   | Alteração <sup>b</sup> |   |
| Resultados do teste de caminhada de 6 minutos (metros)           |  |             |                        |                              |                |                        |   |
| Média ±<br>DP  | 392 ± 108                                  | 436 ± 138   | 44 ± 70                | 393 ± 106                    | 400 ± 106      | 7 ± 54                 | 37 ± 16 <sup>c</sup><br>35 ± 14 <sup>d</sup><br>(p=0,01)                  |
| Mediana  | 397  | 429         | 31                     | 403                          | 412            | -4                     |   |
| Percentis<br>(25 <sup>o</sup> , 75 <sup>o</sup> )                | 316, 488                                   | 365, 536    | 0, 94                  | 341, 469                     | 361, 460       | -30, 31                |   |
| Resultados do teste de capacidade de força vital (% do estimado) |  |             |                        |                              |                |                        |   |
| Média ±<br>DP  | 55,3 ±<br>15,9                             | 58,7 ± 19,3 | 3,4 ± 10,0             | 55,6 ±<br>12,3               | 56,3 ±<br>15,7 | 0,8 ± 9,6              | 2,7 ± 2,5 <sup>c</sup><br>4,3 ± 2,3 <sup>d</sup> (p=0,07)                 |
| Mediana  | 54,9                                       | 59,2        | 2,1                    | 57,4                         | 54,6           | -2,5                   |   |
| Percentis<br>(25 <sup>o</sup> , 75 <sup>o</sup> )                | 43,6, 69,3                                 | 44,4, 70,7  | -0,8, 9,5              | 46,9, 64,4                   | 43,8, 67,5     | -5,4, 5,0              |   |

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> Alteração calculada como semana 53 menos ponto inicial.

<sup>c</sup> Média ± ES observado

<sup>d</sup> 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.

### 3. 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 dermatan-sulfato e heparan-sulfato nos lisossomos de vários tipos de células.

A idursulfase é uma glicoproteína, de 525 aminoácidos, 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 hidrolisar 1 µmol 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) dermatan-sulfato e heparan-sulfato. Devido à ausência ou defeito da enzima iduronato-2-sulfatase, nos pacientes com a síndrome de Hunter, há um acúmulo progressivo do GAG no interior dos lisossomos de uma variedade de células, levando a um ingurgitamento 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 59 pacientes portadores da síndrome de Hunter. A concentração plasmática de idursulfase foi determinada pelo ensaio ELISA antígeno-específico. 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 2**). Não houve diferenças aparentes entre os valores dos parâmetros farmacocinéticos entre as semanas 1 e 27, independente do nível de anticorpos em tais pacientes.

**Tabela 2** - Parâmetros farmacocinéticos (média, desvio padrão)

| Parâmetros farmacocinéticos | Semana 1  | Semana 27 |
|-----------------------------|-----------|-----------|
| $C_{max}$ (µg/mL)           | 1,5 (0,6) | 1,1 (0,3) |
| AUC (min x µg/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)    |

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

ELAPRASE está contraindicado para indivíduos hipersensíveis à idursulfase ou a qualquer outro componente da fórmula.

O uso de idursulfase não foi estudado em crianças menores de 5 anos. Desta forma, a segurança e a eficácia do medicamento em pacientes nesta idade não foram estabelecidos.

#### 5. PRECAUÇÕES E 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 ELAPRASE foram observadas reações de hipersensibilidade que podem levar ao risco de vida. As reações incluíram dificuldade para respirar, hipóxia, hipotensão, convulsões, perda de consciência, urticária e/ou angiodema de glote ou língua. Durante os estudos clínicos 15% (16/108) dos pacientes apresentaram 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 apresentaram 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 em estado febril. Evoluiu com asfixia, 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.

Após a comercialização, 2 pacientes apresentaram sintomas e sinais sugestivos de reações anafiláticas bifásicas, aproximadamente 24 horas após o tratamento e recuperação da reação inicial. Tais reações foram observadas até vários anos após o início do tratamento. 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 continuaram com o tratamento semanal com ELAPRASE. Devido à magnitude da reação anafilática bifásicas, pacientes que 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 permanece 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 reiniciar a infusão a uma velocidade mais baixa ou descontinuar a infusão de ELAPRASE na sessão em que estão ocorrendo as reações.

### **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 mais jovens.

### **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 não foram realizados com o ELAPRASE. Não se sabe se Elaprase pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas ou pode afetar a capacidade reprodutiva nas mulheres. ELAPRASE deve ser administrado a mulheres grávidas apenas se claramente necessário.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Lactação**

ELAPRASE foi excretado no leite de ratas lactantes em uma concentração 4 a 5 vezes maior do que no plasma. 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.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Os frascos contendo ELAPRASE devem ser armazenados sob refrigeração a temperaturas entre 2°C e 8°C e ao abrigo da luz. Os frascos não devem ser congelados e nem agitados.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação.

**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.**

A solução deve ser utilizada imediatamente após a diluição. Este produto não contém conservante. Se não for possível utilizá-la imediatamente, depois de preparada a solução diluída deve ser armazenada em geladeira a 2°C a 8°C por até 24 horas.

**Aparência:** ELAPRASE é uma solução clara a levemente opalescente, ou incolor em frasco de vidro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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

Infusões de ELAPRASE em ambiente doméstico podem ser consideradas para pacientes que tiverem recebido vários meses de tratamento no hospital e tolerado-as bem. Essas infusões devem ser realizadas sob vigilância de um médico ou outro profissional de saúde em ambiente dotado de infraestrutura necessária ao manejo clínico relacionado às intercorrências decorrentes de anafilaxia (Home Care).

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.

Retire a quantidade necessária de frascos da geladeira para permitir que atinjam a temperatura ambiente.

2. Proceda à inspeção visual da 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 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 intravenosa.

### **Posologia**

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

ELAPRASE é uma solução concentrada para infusão intravenosa e deve ser diluída 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 (6,0 mg) 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 3 horas, o qual pode ser gradualmente reduzido para 1 hora caso nenhuma reação relacionada a infusão seja observada. Podem ser necessários períodos mais longos de infusão dependendo da reação do paciente, no entanto, o período total de infusão não deve ser maior que 8 horas. (Ver: 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento). 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: 5. Precauções e Advertências). ELAPRASE não deve ser administrado com outros medicamentos no mesmo equipo de infusão.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas mais sérias relacionadas à infusão com ELAPRASE foram reações anafiláticas e alérgicas (Ver: 5. Precauções e Advertências).

Em estudos clínicos, os eventos adversos mais sérios relacionados ao uso de ELAPRASE foram episódios de hipóxia. Outras reações adversas sérias importantes que ocorreram nos pacientes em tratamento com ELAPRASE, mas não naqueles que receberam placebo, incluíram um caso de: arritmia cardíaca, embolia pulmonar, cianose, insuficiência respiratória, infecção e dor articular.

Reações adversas foram comumente relatadas em associação com infusões. As reações mais comuns relacionadas à infusão foram cefaleia, febre, reações cutâneas (*rash*, prurido, eritema e urticária) 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 condições amplamente variadas, 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, cefaleia e dor articular.

**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<br>0,5 mg/kg<br>Semanalmente<br>(n=32) | Placebo<br>(n=32) |
|---|---|-------------------|
| Pirexia                                   | 20 (63%)  | 19 (59%)          |
| Cefaleia                                  | 19 (59%)  | 14 (44%)          |
| Dor Articular                             | 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%)            |
| Dispepsia                                 | 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 antidursulfase determinado pelo teste ELISA ou teste específico de conformação para determinação de anticorpos, confirmado por radioimunoprecipitação (RIP). Quatro dos 32 soros com anticorpos antidursulfase 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 de GAG urinário foi menor em pacientes nos quais os anticorpos antidursulfase circulantes foram detectados. A relação entre a presença de anticorpos antidursulfase e os resultados de eficácia clínica não é conhecida.

Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujas determinações da presença de anticorpos antidursulfase foi positiva em testes específicos e sensíveis, e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade desses testes. 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 subclínica. Por esta razão, a comparação da incidência de anticorpos antidursulfase 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, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

### 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 intravenosa 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.

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

### III - DIZERES LEGAIS

---

**Registro MS – 1.6979.0001**

**Farmacêutico Responsável** – Carla C. G. Chimikus Mugarte – CRF-SP: 19.302

Fabricado por:

Shire Human Genetic Therapies Inc.  
300 Shire Way

e/ou por:

Shire Human Genetic Therapies Inc.  
205 Alewife Brook Parkway

Lexington, MA  
Estados Unidos

Cambridge, MA  
Estados Unidos

Envasado por:  
Cangene bioPharma, Inc  
1111 South Paca Street  
Baltimore, MD  
Estados Unidos

ou por:  
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG  
Eisenbahnstrasse 2-4  
88085 Langenargen,  
Alemanha

Vide cartucho para confirmar o local do preenchimento do frasco-ampola.

Embalado por:  
Eminent Services Corporation  
7495 New Technology Way  
Frederick, MD  
Estados Unidos

ou por:  
Inpac i Lund AB  
Aldermansgåtan 2  
S-221 00 Lund  
Suécia

ou por:  
DHL Supply Chain BV  
Bijsterhuizen 11-27  
6546 AR Nimegue  
Holanda

ou por:  
Shire Human Genetic Therapies Inc.  
200 Riverpark Drive  
North Reading, MA  
Estados Unidos

Vide cartucho para confirmar o local da embalagem do produto acabado.

Registrado e Importado por:  
Shire Farmacêutica Brasil Ltda.  
Av das Nações Unidas, 14.171 – 5º andar  
São Paulo – SP – CEP 04794-000  
CNPJ: 07.898.671/0001-60  
Indústria Brasileira

SAC: 0800 773 8880

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**Esta bulha foi aprovada pela ANVISA em (13/10/2014)**

| 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 do expediente           | Assunto   | Data de aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 19/09/2011                    | 811851/11-5<br>812159/11-1 | 1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto a granel<br>1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária | 19/09/2011                                   | 811851/11-5<br>812159/11-1 | 1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto a granel<br>1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária | 13/10/2014        | - Dizeres legais  | VP/VPS           | 2 mg/mL                    |
| 24/06/2014                    | 0492499/14-1               | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60  | 24/06/2014                                   | 0492499/14-1               | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60  | 24/06/2014        | - Características farmacológicas<br>- Precauções e advertências<br>- Posologia e modo de usar | VPS              | 2 mg/mL                    |
| 27/08/2013                    | 0716050/13-0               | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12   | 27/08/2013                                   | 0716050/13-0               | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12   | 27/08/2013        | N/A   | VP/VPS           | 2 mg/mL                    |