

**BULA
DO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**KANUMA[®]
alfassebelipase**

**Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e
Serviços de Administração de Vendas Ltda**

Solução para Diluição para Infusão

**20mg
(2mg/ml)**

BULA

DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO:

Kanuma[®] (alfassebelipase) 20mg (2mg/ml): embalagem com um frasco-ampola contendo 10 ml de solução estéril para diluição para infusão intravenosa.

Solução para Diluição para Infusão

Uso Intravenoso

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada 1 ml de Kanuma[®] (alfassebelipase) contém:

Alfassebelipase.....2 mg

Excipientes: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monoidratado, albumina humana, água para injetáveis

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 20 mg de alfassebelipase.

A alfassebelipase é produzida na clara de ovo de *Gallus* transgênico por tecnologia de DNA recombinante (rDNA).

Cada frasco para injetáveis contém 33 mg de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kanuma[®] (alfassebelipase) é indicado para terapia de reposição enzimática prolongada em pacientes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Lactentes que apresentam deficiência de LAL

O LAL-CL03 foi um estudo multicêntrico, aberto e de braço único de Kanuma[®] em 9 pacientes menores de 24 meses de idade com diagnóstico confirmado de deficiência de LAL e déficit de crescimento com início antes dos 6 meses de idade. Os pacientes apresentavam também doença hepática rapidamente progressiva e hepatoesplenomegalia grave. A idade mediana dos pacientes no momento do início da administração foi de 3,0 meses (intervalo = 1,1 a 5,8 meses). A duração média da exposição à alfassebelipase foi de 55,589 meses por paciente (intervalo = 0,03 a 60,19 meses). Os pacientes receberam alfassebelipase a 0,35 mg/kg uma vez por semana durante as primeiras 2 semanas e depois 1 mg/kg uma vez por semana. Com base na resposta clínica, o aumento progressivo da dose para 3 mg/kg uma vez por semana verificou-se logo ao fim de 1 mês e até 20 meses após o início do tratamento a 1 mg/kg uma vez por semana para 6 pacientes. Dois destes 6 pacientes tiveram posteriormente a dose do medicamento aumentada para 5 mg/kg uma vez por semana, conforme permitido neste protocolo.

A eficácia foi avaliada comparando a experiência de sobrevivência de pacientes tratados com Kanuma[®] que sobreviveram por mais de 12 meses de idade no estudo LAL-CL03 com um grupo histórico de lactentes não tratados que apresentavam deficiência de LAL com características clínicas semelhantes. No LAL-CL03, 6 de 9 lactentes tratados com Kanuma[®] sobreviveram mais de 12 meses (67% de sobrevivência aos 12 meses, IC 95%: 30% a 93%). Com o tratamento continuado até 48 meses de idade, 1 paciente adicional faleceu aos 15 meses de idade. No grupo histórico, 0 de 21 pacientes sobreviveu mais de 8 meses de idade (0% de sobrevivência aos 12 meses, IC 95%: 0% a 16%).

Kanuma[®] resultou em melhoras dos níveis de alanina aminotransferase (ALT)/ aspartato aminotransferase (AST) (indicando uma diminuição na lesão hepática) e no aumento de peso; melhoras foram notadas nas primeiras semanas de tratamento e foram mantidas até o final do estudo. Da linha basal até à semana 240, as reduções médias de ALT e AST foram -43,5 U/l e -45,25 U/l, respetivamente. Da linha basal até à semana 240, o percentil de peso médio para a idade melhorou de 12,74% para 43,17% e os níveis médios de albumina sérica aumentaram de 26,9 g/l para 37,98 g/l. O aumento progressivo da dose para 3 mg/kg uma vez por semana foi associado a melhoras adicionais no aumento de peso, linfadenopatia e albumina sérica.

Estudo LAL-CL08

O estudo LAL-CL08 foi um estudo multicêntrico e aberto do Kanuma[®] em 10 lactentes com idade \leq 8 meses com diagnóstico confirmado de Deficiência LAL rapidamente progressiva, que requer intervenção urgente, incluindo, mas não se limitando a, distensão abdominal acentuada e hepatomegalia, déficit de crescimento, distúrbio de coagulação, anemia grave e / ou um irmão com um curso rapidamente progressivo de deficiência de LAL.

A idade mediana dos pacientes do estudo na data da sua primeira infusão de alfassebelipase foi de 2,83 meses (variação: 0,5 a 4,1 meses). Oito (80%) dos pacientes completaram o estudo. A duração mediana da exposição foi de 33,9 meses (variação: 0,76 a 36,80 meses). Dois (20%) pacientes foram considerados encerrados precocemente devido à morte. Todos os 10 pacientes receberam uma dose inicial de 1 mg / kg uma vez por semana. Os 9 pacientes que sobreviveram além da Semana 4 receberam um aumento de dose para 3 mg/kg por semana, e 7 deles receberam um aumento subsequente da dose para 5 mg/kg por semana, conforme permitido pelo protocolo do estudo. Um paciente recebeu um aumento adicional da dose para 7,5 mg/kg por semana. Dois pacientes tiveram uma redução subsequente da dose, que ocorreu

após procedimentos bem-sucedidos de transplante; um paciente recebeu um transplante de medula óssea e o outro recebeu um transplante de células-tronco hematopoiéticas. As porcentagens (intervalos de confiança de 95% [ICs]) dos pacientes sobreviventes aos 12, 18, 24 e 36 meses de idade foram de 90% (55,5%, 99,7%), 80% (44,4%, 97,5%), 80% (44,4%, 97,5%) e 75% (34,9%, 96,8%), respectivamente. Dois pacientes tinham idade <36 meses no momento da conclusão do estudo e foram excluídos da análise de sobrevida até 36 meses. Foram observadas reduções na AST, gama glutamiltransferase (GGT) e bilirrubina total e aumentos na albumina sérica na população geral do estudo, com alterações medianas da linha de base à última avaliação de -34,5 U/L, -66,67 UI/L, -63,64 µmol/L e 33,33 g/L, respectivamente.

Estatura e peso aumentaram gradualmente. As alterações medianas da linha de base nos Z-scores para o peso para estatura diminuíram até a semana 4. A partir da semana 24, houve melhoras consistentes. Na semana 144, a mudança mediana (intervalo) nos Z-scores para peso e estatura foi de 3,07 (-1,0, 5,3) em relação à linha de base.

Crianças e adultos com deficiência de LAL

O estudo LAL-CL02 foi um estudo multicêntrico, duplo cego e controlado por placebo em 66 crianças e adultos com deficiência de LAL. Os pacientes foram randomizados para receberem Kanuma® a uma dose de 1 mg/kg (n=36) ou placebo (n=30) uma vez de duas em duas semanas durante 20 semanas no período duplo cego. A idade média na randomização era dos 16,62 anos, faixa de 4 aos 58 anos de idade (36% tinham <12 anos de idade e 71% tinham < 18 anos de idade). Para a admissão no estudo, os pacientes tinham que apresentar níveis de ALT $\geq 1,5$ vezes o limite superior do normal (LSN). A maioria dos pacientes (58%) tinha colesterol LDL > 190 mg/dl no momento da admissão no estudo e 24% dos pacientes com colesterol LDL > 190 mg/dl estavam tomando medicamentos para baixar os lipídeos. Dos 32 pacientes que fizeram uma biópsia de fígado no momento da admissão no estudo, 100% tinham fibrose e 31% tinham cirrose. A faixa etária dos pacientes com indícios de cirrose na biópsia era dos 4 aos 21 anos de idade.

A randomização foi estratificada por: 1) idade da randomização (<12 anos, ≥ 12 anos); 2) nível de ALT na triagem (<3 X LSN, ≥ 3 X LSN); e 3) uso de medicamentos hipolipemiantes (sim, não).

Foram avaliados os seguintes endpoints: normalização da ALT, diminuição do colesterol LDL, diminuição do colesterol não HDL, normalização da AST, diminuição dos triglicérides, aumento do colesterol HDL, diminuição do teor de gordura no fígado avaliado por imagem por ressonância magnética - eco de gradiente multi-eco (MEGE-MRI), diminuição do volume hepático avaliado pela ressonância magnética nuclear e melhora da esteatose hepática medida por morfometria.

Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa em vários parâmetros de avaliação final no grupo tratado com alfassebelipase em comparação com o grupo de placebo na conclusão do período de 20 semanas de duplo cego do estudo, como apresentado na Tabela 1. A normalização da ALT foi alcançada em 31% (11/36) dos pacientes tratados com Kanuma® e 7% (2/30) dos pacientes tratados com placebo. A normalização do colesterol LDL (<130 mg/dL) foi alcançada em 40,6% (13/32) dos pacientes tratados com Kanuma® e 6,7% (2/30) dos pacientes placebo com colesterol LDL basal anormal (≥ 130 mg/dL) no final do período de 20 semanas de duplo-cego.

Tabela 1: Desfechos primários e secundários de eficácia no estudo LAL-CL02

Desfecho Eficácia	Linha de base		Semana 20		Normalização na semana 20 n (%)		Valor de p
	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	
ALT (U/L)					11 (31)	2 (7)	0,0271
Média (SD)	105,1 (45,31)	99,0 (42,23)	45,5 (18,87)	92,4 (43,42)			
Mediana	90,0	86,5	44,5	85,5			
Faixa	52, 212	50, 237	17, 107	33, 232			
AST (U/L)					15 (42)	1 (3)	0,0003
Média (SD)	86,6 (33,49)	78,2 (34,93)	45,0 (17,89)	71,9 (42,49)			
Mediana	74,5	71,0	41,0	61,5			
Faixa	41, 173	39, 220	19, 98	34, 261			
Desfecho Eficácia	Linha de base		Semana 20		% alterada da linha de base na Semana 20		Valor de p
	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	
LDL-C (mg/dL)							
n	36	30	35	29	36	30	
Média (SD)	189,9 (57,16)	229,5 (69,95)	136,8 (66,30)	209,8 (64,13)	-28,42 (22,30)	-6,25 (13,01)	p<.0001
Não-HDL-C (mg/dL)							
n	36	30	35	29	36	30	
Média (SD)	220,5 (61,48)	263,8 (75,48)	160,1 (69,76)	239,6 (65,60)	-27,97 (18,61)	-6,94 (10,92)	p<.0001
Triglicéride (mg/dL)							
n	36	30	35	30	36	30	
Média (SD)	152,8 (54,43)	174,4 (65,90)	115,8 (54,90)	148,4 (58,62)	-25,45 (29,41)	-11,14 (28,83)	p=0.0375
HDL-C (mg/dL)							
n	36	30	35	29	36	30	
Média (SD)	32,4 (7,09)	33,4 (7,46)	38,2 (9,65)	33,1 (8,67)	19,57 (16,83)	-0,29 (12,36)	p<.0001
Conteúdo de gordura hepática (%)							
n	35	26	32	26	32	25	
Média (SD)	8,7 (3,95)	8,2 (2,80)	5,2 (1,70)	8,1 (3,20)	-31,98 (26,76)	-4,21 (15,56)	p<.0001
Volume do fígado (múltiplos do normal)							
n	36	28	33	28	33	27	
Média(SD)	1,4 (0,41)	1,5 (0,31)	1,3 (0,31)	1,4 (0,29)	-10,28 (10,51)	-2,66 (10,11)	p=0,0068

Estiveram disponíveis biópsias hepáticas emparelhadas na linha basal e na semana 20 num subgrupo de pacientes (n=26). Dos pacientes com biópsias de fígado emparelhadas, 63% (10/16) dos pacientes tratados com Kanuma[®] melhoraram da esteatose hepática (pelo menos $\geq 5\%$ de redução) medida por morfometria em comparação com 40% (4/10) dos pacientes do grupo placebo. Esta diferença não foi estatisticamente significativ

Período aberto

Sessenta e cinco de 66 pacientes entraram no período aberto (até 130 semanas) com uma dose de Kanuma[®] de 1 mg/kg uma vez de duas em duas semanas. Nos pacientes que tinham recebido Kanuma[®] durante o período de duplo cego, as reduções dos níveis de ALT durante as primeiras 20 semanas de tratamento mantiveram-se (Figura 1) e observaram-se melhoras adicionais nos parâmetros dos lipídeos incluindo os níveis de colesterol LDL e de colesterol HDL (Figura 2).

Os pacientes que receberam placebo apresentaram níveis séricos persistentemente elevados de transaminases e níveis séricos anormais de lipídeos durante o período de duplo cego. Consistente com o que foi observado nos pacientes tratados com Kanuma[®] durante o período de duplo cego, o início do tratamento com Kanuma[®] durante o período aberto produziu melhoras rápidas nos níveis de ALT (Figura 1) e nos parâmetros dos lipídeos incluindo os níveis de colesterol LDL e de colesterol HDL (Figura 2).

Figura 1: Alteração média da linha de base em valores ALT ao longo do tempo no estudo LAL-CL02

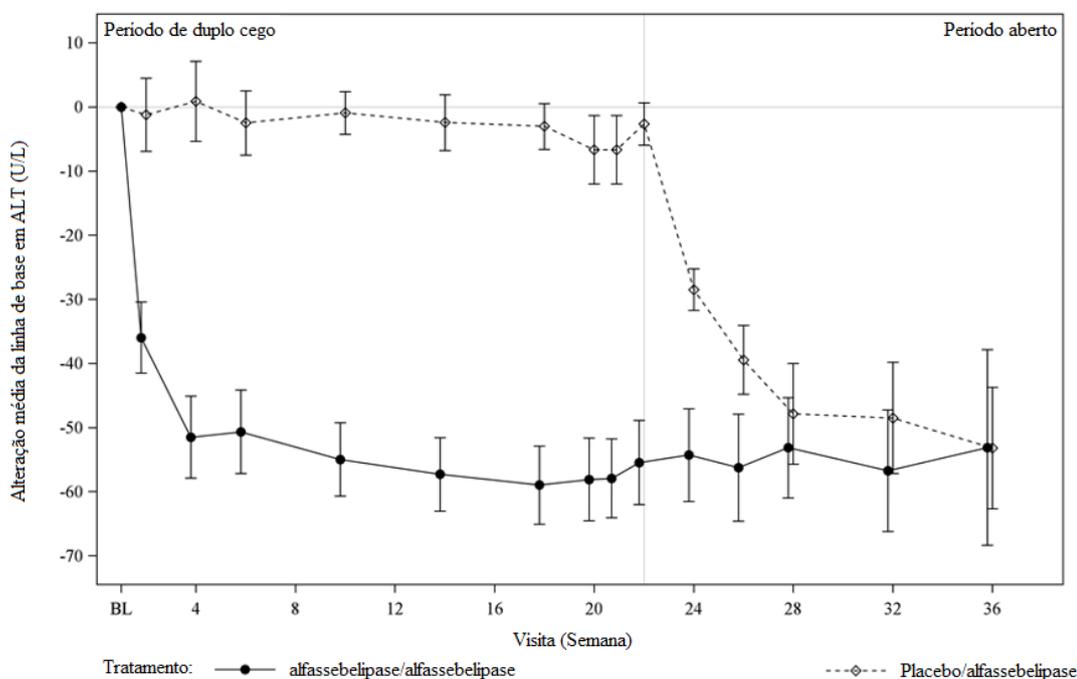
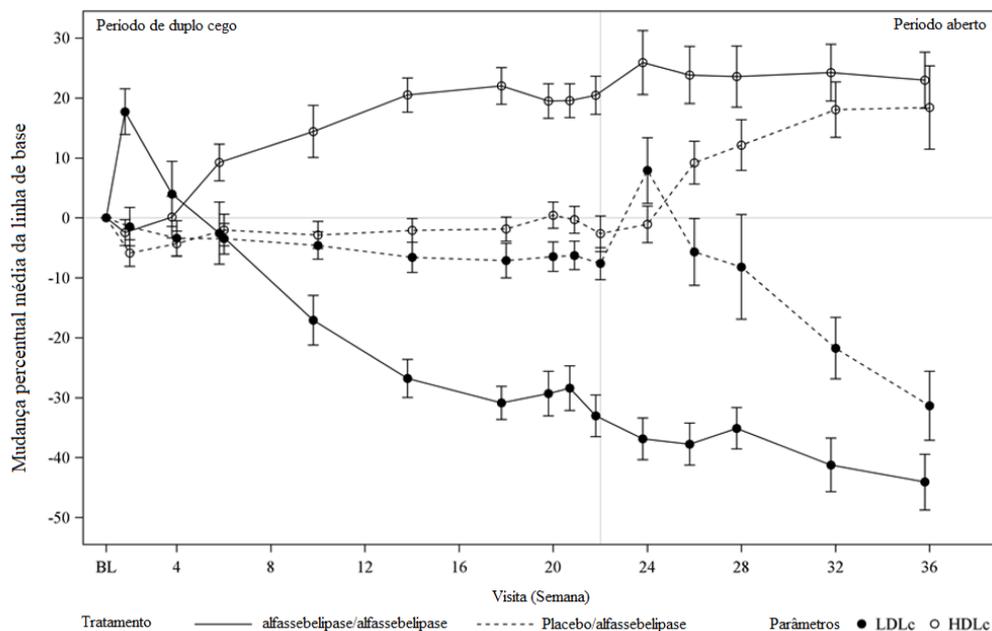


Figura 2: Mudança percentual média nos níveis de lipídios ao longo do tempo no estudo LAL CL02



As melhorias nos níveis de ALT e nos parâmetros lipídicos (níveis de colesterol LDL e colesterol HDL) foram mantidas durante o período de tratamento expandido de rótulo aberto por até 256 semanas (5 anos), com duração média geral do tratamento de 42,45 meses.

Study LAL-CL01/LAL-CL04

Num estudo aberto separado (LAL-CL01/LAL-CL04) em pacientes adultos com deficiência de LAL, as melhorias nos níveis séricos de transaminases e lipídeos foram sustentadas durante o período de tratamento de 260 semanas. Oito de nove pacientes fizeram a transição do Estudo LAL-CL01 após 4 semanas de tratamento (0,35 mg / kg uma vez por semana, 1 mg / kg uma vez por semana ou 3 mg/kg uma vez por semana) para o Estudo LAL-CL04 (1 mg / kg a cada duas semanas ou 3 mg / kg a cada duas semanas), com 5 pacientes recebendo uma dose de 1 mg / kg a cada duas semanas e 3 pacientes recebendo uma dose de 3 mg / kg a cada duas semanas. Foram observados aumentos nas transaminases séricas e LDL-colesterol e reduções no HDL-colesterol durante o período em que os pacientes estavam fora do tratamento com Kanuma®.

Estudo LAL-CL06

O LAL-CL06 foi um estudo multicêntrico e aberto em 31 crianças e adultos com deficiência de LAL e foi projetado para incluir pacientes que podem não ter sido elegíveis para estudos clínicos anteriores devido à idade, progressão da doença, tratamento prévio por transplante de células-tronco hematopoiéticas ou fígado, manifestações menos comuns da doença ou características da doença que impossibilitavam a participação em um estudo controlado por placebo. Pelo menos 4 pacientes no estudo deveriam ter entre 2 e 4 anos de idade. O estudo consistiu em um período de triagem de até 45 dias, um período de tratamento de até 96 semanas e um período de tratamento expandido de até 48 semanas (para um total de até 144

semanas de tratamento). A duração mediana da exposição alfassebelipase foi de 33,15 meses (intervalo de 14,03 a 33,35 meses).

Vinte e oito dos 31 pacientes completaram o período de tratamento de 96 semanas (1 paciente interrompeu o tratamento na semana 61 devido à retirada do consentimento, 1 paciente na semana 64 devido à gravidez e 1 paciente na semana 76 devido à transição para a terapia comercial). Vinte e cinco dos 28 pacientes que completaram o período de tratamento de 96 semanas continuaram recebendo tratamento com alfassebelipase durante o período prolongado de tratamento. Todos os 31 pacientes receberam alfassebelipase na dose inicial de 1 mg/kg a cada duas semanas. Treze dos 31 pacientes receberam aumentos de dose, conforme permitido pelo protocolo do estudo. Onze desses 13 pacientes tiveram um aumento inicial da dose de 1 mg/kg a cada duas semanas para 3 mg/kg a cada duas semanas, e 4 desses pacientes tiveram um aumento adicional da dose para 3 mg/kg uma vez por semana.

As transaminases séricas (ALT / AST) estavam elevadas no início do estudo em aproximadamente 75% dos pacientes e aproximadamente metade dos pacientes apresentavam níveis > 1,5 x LSN. As reduções no ALT e AST foram evidentes na semana 4 e foram mantidas durante o tratamento a longo prazo com alfassebelipase, com alterações médias da linha de base para a semana 144 de -40,3 U / L (-32,0%) e -42,2 U / L (34,2%), respectivamente.

Aumentos transitórios no colesterol total, não HDL-C e LDL-C foram observados logo após o início do tratamento (Semana 4) e, em seguida, os níveis caíram para abaixo da linha de base na próxima avaliação na Semana 8. Essa observação é consistente com a mobilização de substratos lipídicos acumulados dos tecidos afetados e foi observado em estudos clínicos anteriores da alfassebelipase. A terapia prolongada com alfassebelipase produziu uma melhora no perfil lipídico sérico, com alterações médias da linha de base para a semana 144 em LDL-C, triglicérides e não-HDL-C de -54,2 mg/dL, -47,5 mg/dL e -63,7 mg/dL, respectivamente, e variações percentuais médias de -31,2%, -19,1% e -30,3%, respectivamente. Foi observado um aumento nos níveis de HDL-C, com um aumento médio da linha de base para a semana 144 de 10,2 mg/dL e um aumento percentual médio de 39,7%.

Dados de biópsia hepática na população de crianças e adultos

A biópsia hepática é o padrão aceito para avaliação histológica da atividade da doença hepática e fibrose, apesar de limitações como variabilidade da amostra, possíveis complicações de uma técnica invasiva e pontuação subjetiva.

As biópsias hepáticas de 59 pacientes incluídos nos estudos LAL-CL02 e LAL-CL06 foram avaliadas por um patologista independente em uma unidade central, que estava cego para avaliar o ponto no tempo e a atribuição do tratamento. Todas as biópsias foram avaliadas semi-quantitativamente quanto a características histológicas, como o Ishak Fibrosis Score, inflamação portal, inflamação lobular, esteatose macrovesicular e esteatose microvesicular. A morfometria assistida por computador foi usada para quantificar a porcentagem de esteatose, células fibrogênicas, colágeno e macrófagos.

As biópsias hepáticas foram avaliadas pelo Ishak Fibrosis Score para fibrose em 59 pacientes no início do estudo e 38 pacientes no mês 12 (ou seja, após 12 meses de exposição à alfassebelipase). Havia 36 pacientes que tiveram escores de Ishak na linha de base e no mês 12.

No início, 3 dos 59 pacientes (5%) apresentaram Ishak Score de 0 (sem fibrose) e 15 (25%) pacientes tiveram Ishak Score de 6, indicando cirrose estabelecida ou avançada. Os Ishak Scores melhoraram no mês 12, quando 9 de 38 pacientes (24%) tiveram Ishak Score de 0 e 7 pacientes (18%) tiveram Ishak Score de 6. No geral, 31 de 36 pacientes (86,1%) tiveram Ishak Score que melhoraram ou não progrediram no mês 12. Houve 10 pacientes (28%) com uma

redução ≥ 2 pontos no Ishak Score do início ao mês 12, incluindo alterações do estágio 2 para o estágio 0, do estágio 3 para os estágios 1 e 0, estágio 5 ao estágio 0 ($>$ redução de 3 pontos) e do estágio 6 aos estágios 4 e 3. Globalmente, esses 10 pacientes com uma redução ≥ 2 pontos nos estágios de Ishak Score também tiveram melhoras substanciais em outras avaliações relacionadas ao estudo, como redução de ALT, LDL-C, HDL-C e não HDL-C no mesmo período.

Com base nos critérios de elegibilidade, espera-se que os pacientes do Estudo LAL-CL06 geralmente apresentem mais cirrose e doença intratável do que os pacientes do Estudo LAL-CL02, devido a uma doença hepática mais avançada na linha de base. Os achados da biópsia hepática nos Estudos LAL-CL02 e LAL-CL06 foram consistentes entre si. No início do estudo, em ambos os estudos, a maioria dos pacientes apresentava esteatose microvesicular (57 de 59, 97%), incluindo 45 de 59 pacientes (76%) com score 4 (escala de 0-4, com severa é definida como 4 e equivalente a $> 66\%$ envolvimento/reposição de hepatócitos), como esperado com a doença subjacente. No mês 12, a porcentagem de pacientes com esteatose microvesicular severa foi reduzida, com 17 de 38 pacientes (45%) apresentando $> 66\%$ de envolvimento/substituição de hepatócitos (score 4).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e metabolismo, enzimas; código ATC: A16AB14

Deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL)

A deficiência de LAL é uma doença rara associada a morbidade e mortalidade significativas, que afeta indivíduos desde a infância até à idade adulta. A deficiência de LAL nos lactentes é uma emergência médica com rápida progressão da doença ao longo de um período de semanas, tipicamente fatal nos primeiros 6 meses de vida. A deficiência de LAL é uma doença autossômica recessiva de armazenamento lisossomal caracterizada por um defeito genético que resulta numa diminuição acentuada ou perda de atividade da enzima lipase ácida lisossomal (LAL).

A atividade deficiente da enzima LAL resulta no acúmulo lisossomal de ésteres do colesterol e triglicérides em uma variedade de populações de células, órgãos e sistemas de órgãos, entre eles hepatócitos e macrófagos. No fígado, este acúmulo conduz a hepatomegalia, teor de gordura no fígado aumentado, elevação das transaminases indicativo de lesão crônica do fígado e progressão para fibrose, cirrose e complicações de doença hepática em fase terminal. No baço, a deficiência de LAL resulta em esplenomegalia, anemia e trombocitopenia. O acúmulo de lípidos na parede do intestino conduz a má absorção e falha no crescimento. A dislipidemia é frequente com o colesterol lipoproteico de baixa densidade (LDL-C) e os triglicérides elevados e o colesterol lipoproteico de alta densidade (HDL-C) baixo, associados ao teor de gordura aumentado no fígado e às elevações das transaminases. Além da doença hepática, os pacientes com deficiência de LAL têm um risco aumentado de doença cardiovascular e aterosclerose acelerada.

A deficiência enzimática também leva à redução da geração de colesterol livre, o que resulta em aumento da produção de lipoproteínas contendo apoB e redução na formação de partículas de HDL-C.

Outros agentes modificadores de lipídios, como inibidores da HMG-CoA redutase ou inibidores da PCSK9, podem levar a reduções no colesterol LDL-C em pacientes com deficiência de LAL, mas não afetam a progressão da doença hepática associada, pois esses agentes não atendem à deficiência enzimática subjacente.

Mecanismo de ação

A alfasebelipase é uma lipase ácida lisossomal humana recombinante (rhLAL).

A alfasebelipase liga-se aos recetores da superfície celular através de glicanos expressos na proteína e é subsequentemente internalizada nos lisossomas. A alfasebelipase catalisa a hidrólise lisossomal dos ésteres do colesterol e triglicérides para colesterol livre, glicerol e ácidos graxos livres. A substituição da atividade da enzima LAL conduz a reduções do teor de gordura no fígado e das transaminases, e ativa o metabolismo dos ésteres do colesterol e triglicérides no lisossoma, conduzindo a reduções do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e do colesterol de lipoproteínas não de alta densidade, triglicérides e aumentos do colesterol HDL. A melhoria do crescimento ocorre em resultado da redução de substratos no intestino.

Em um modelo de doença de rato de deficiência de LAL que recapitula muitos aspectos da doença humana, foram observadas melhorias nas transaminases séricas e redução na hepatomegalia, melhora na patologia hepática, incluindo redução na fibrose hepática, restauração do crescimento normal e sobrevida prolongada após o tratamento com sebelipase alfa.

Efeitos farmacodinâmicos

A atividade deficiente da LAL resulta no acúmulo lisossômico de éster de colesteril e triglicerídeos e na interrupção do metabolismo lipídico normal. Kanuma[®] é uma terapia de reposição enzimática que reduz o acúmulo de substrato e melhora o metabolismo lipídico.

Em estudos clínicos, após o início da administração de Kanuma[®], a quebra do lipídeo lisossômico acumulado levou a aumentos iniciais no colesterol circulante e triglicerídeos nas primeiras 2 a 4 semanas de tratamento. Melhoras na dislipidemia relacionada à deficiência de LAL foram observadas dentro de mais 8 semanas de tratamento com Kanuma[®] e foram acompanhadas por melhoras no ALT na semana 4, que foram mantidas até a semana 20 em todos os pacientes tratados com Kanuma[®]. Essas melhoras foram mantidas até a Semana 260 para bebês e a Semana 256 para crianças e adultos tratados com Kanuma[®].

3.2 Propriedades farmacocinéticas

Crianças e adultos

A farmacocinética da alfasebelipase em crianças e adultos foi determinada utilizando uma análise farmacocinética da população de 75 pacientes com deficiência de LAL que receberam infusões intravenosas de Kanuma[®] ao longo dos estudos LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04, and LAL-CL06). Com base numa análise não compartimental de dados, a farmacocinética da alfasebelipase não é linear com um aumento da exposição mais acentuado do que o proporcional à dose observado entre as doses de 1 e 3 mg/kg. Não é

observado acúmulo a 1 mg/kg (uma vez por semana ou uma vez de duas em duas semanas) ou 3 mg/kg uma vez por semana.

Tabela 2: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos para administrações repetidas de 1 mg/kg de alfasebelipase em pacientes com deficiência de LAL por faixa etária

Parâmetro	Lactentes	Crianças	Adultos
	Idade < 2 anos (N = 4) Média (CV%)	Idade 2 a < 18 anos (N = 44) Média (CV%)	≥ 18 anos (N = 24) Média (CV%)
CL (L/h)	16,1 (45,5)	26,2 (50,7)	37,7 (39,4)
Q (L/h)	2,02 (36,2)	1,57 (40,1)	1,68 (38,8)
V _c (L)	3,25 (62,6)	3,91 (53,6)	6,45 (95,1)
V _{ss} (L)	9,23 (22,0)	9,89 (21,2)	12,4 (49,3)
t _{1/2β} (h)	2,58 (36,9)	3,51 (61,1)	3,05 (46,7)

Nota: Os dados para lactentes são do Estudo LAL CL03, os dados para crianças são dos Estudos LAL CL02 e LAL CL06, e os dados para adultos são dos Estudos LAL CL02, LAL CL04 e LAL CL06.

CL = depuração do medicamento; Q = depuração periférica; t_{1/2β} = meia-vida de eliminação terminal; V_c = volume central de distribuição; V_{ss} volume de distribuição no estado estacionário.

CV = coeficiente de variação

Os parâmetros de exposição previstos da alfasebelipase de ensaios clínicos são apresentados por faixa etária na Tabela 3.

Tabela 3: Resumo dos parâmetros de exposição da alfasebelipase por faixa etária em pacientes com deficiência de LAL com base em simulações

Parâmetro estatístico	Lactentes (Idade < 2 anos)		Crianças (Idade 2 < 18 anos)	Adultos (Idade ≥ 18 anos)	Total
	1 mg/kg (N = 4)	3 mg/kg (N = 4)	1 mg/kg (N = 44)	1 mg/kg (N = 24)	1 mg/kg (N = 4)
AUC _{ss} (ng × h/mL) Média (CV%)	487 (44,7)	1460 (44,7)	1560 (57,0)	2070 (41,4)	1670 (55,4)
C _{max,ss} (ng/mL) Média (CV%)	226 (44,0)	677 (44,0)	746 (56,7)	993 (39,5)	799 (54,8)

Nota: Os dados para bebês são do Estudo LAL CL03, os dados para crianças são dos Estudos LAL CL02 e LAL CL06, e os dados para adultos são dos Estudos LAL CL02, LAL CL04 e LAL CL06.

AUC_{ss} = área sob a curva em estado estacionário; C_{max,ss} = concentração máxima em estado estacionário; CV = coeficiente de variação; LAL = lipase ácida lisossomal.

Linearidade/não linearidade

Com base nestes dados, a farmacocinética da alfasebelipase pareceu ser não linear com um aumento da exposição mais acentuado do que o proporcional à dose observado entre as doses de 1 e 3 mg/kg.

Populações especiais

Durante a análise de covariáveis do modelo de farmacocinética da população para a alfasebelipase, constatou-se que a idade, o sexo e a maturação da enzima não tinham uma influência significativa na CL (depuração do medicamento) e no V_c (volume de distribuição central) da alfasebelipase. Peso e superfície corpórea são covariáveis importantes no CL. A alfasebelipase não foi investigada em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

As informações sobre a farmacocinética da alfasebelipase em grupos étnicos não caucasianos são limitadas.

A alfassebelipase é uma proteína e prevê-se que seja metabolicamente degradada através de hidrólise péptica. Consequentemente, não se prevê que a função hepática comprometida afete a farmacocinética da alfassebelipase.

A eliminação renal da alfassebelipase é considerada uma via menor para a depuração.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial para o desenvolvimento de imunogenicidade. Dezenove dos 125 (15%) pacientes com Deficiência de LAL apresentaram pelo menos 1 resultado positivo de anticorpo antidrogas (ADA) pós-linha de base, 9 dos quais eram crianças e adultos. Para crianças e pacientes adultos com Deficiência de LAL, a positividade do ADA foi transitória com títulos geralmente baixos de ADAs relatados. Não foi observada correlação aparente do desenvolvimento de anticorpos com a farmacocinética da alfassebelipase alterada.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida em ratos e macacos ou fertilidade, desenvolvimento embrio-fetal e peri e pós-natal em ratos e coelhos. Estudos de toxicidade crônica em macacos cinomolgos juvenis não revelaram toxicidade em doses até 3 vezes superiores à dose recomendada em lactentes e 10 vezes superiores à dose recomendada em adultos/crianças. Não se observaram resultados adversos nos estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos em doses até pelo menos 10 vezes superiores à dose recomendada para adultos/crianças e nos estudos de fertilidade e desenvolvimento peri e pós-natal em ratos em doses até 10 vezes superiores à dose recomendada para adultos/crianças. Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico e carcinogênico da alfassebelipase.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade potencialmente fatal (reação anafilática) à substância ativa quando as tentativas de reexposição são mal sucedidas, ao ovo ou aos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas ou anafilaxia

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas ou anafilaxia, em pacientes tratados com alfassebelipase. Por conseguinte, deverá estar prontamente disponível o apoio clínico adequado ao administrar alfassebelipase. Se ocorrerem estas reações, a infusão de alfassebelipase deve ser imediatamente interrompida e o tratamento médico apropriado deve ser iniciado. Devem ser considerados os riscos e benefícios da readministração de alfassebelipase após uma reação severa. Nos pacientes que sofreram reações alérgicas durante a infusão, deve ter-se precaução após a re-administração.

Após a primeira infusão de alfassebelipase, incluindo a primeira infusão após um aumento progressivo da dose, os pacientes devem ser observados durante 1 hora a fim de monitorizar quaisquer sinais ou sintomas de anafilaxia ou uma reação de hipersensibilidade grave.

O controle das reações de hipersensibilidade poderá incluir a interrupção temporária da infusão, a redução da velocidade de infusão e/ou o tratamento com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides. Caso seja interrompida, a infusão poderá ser retomada a

uma velocidade mais lenta com os aumentos tolerados. O tratamento prévio com antipiréticos e/ou anti-histamínicos poderá evitar reações subseqüentes nos casos em que foi necessário tratamento sintomático.

O medicamento pode conter vestígios de proteínas do ovo. Pacientes com alergias conhecidas aos ovos foram excluídos dos estudos clínicos. Considere os riscos e benefícios do tratamento com Kanuma[®] para pacientes com alergias severas aos ovos.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. No programa clínico da alfasebelipase, os pacientes foram rotineiramente testados para anticorpos antidrogas anti-alfasebelipase (ADAs) para determinar o potencial de imunogenicidade da alfasebelipase. Os pacientes que testaram positivo para ADAs também foram testados quanto à atividade inibidora de anticorpos. A presença de atividade inibidora de anticorpos foi detectada em alguns momentos pós-linha de base em estudos clínicos. No geral, não existe uma relação clara entre o desenvolvimento da atividade de ADAs / anticorpo inibitório e as reações de hipersensibilidade associadas ou a resposta clínica abaixo do ideal.

Durante os ensaios clínicos, uma diminuição na resposta clínica associada ao desenvolvimento da atividade inibidora de anticorpos foi observada apenas em 3 pacientes com uma deleção homozigótica que afetava ambos os alelos dos genes Lipase A, ácido lisossômico (LIPA) e Colesterol, 25-Hidroxilase.

Excipientes

Este medicamento contém 33 mg de sódio por frasco e é administrado numa solução para infusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Esta informação deve ser levada em consideração em pacientes numa dieta com ingestão controlada de sódio.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de alfasebelipase em mulheres grávidas para determinar se a exposição à alfasebelipase durante a gravidez representa algum risco para a mãe ou o feto. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos quanto à toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de alfasebelipase durante a gravidez.

Amamentação

Não existem dados de estudos sobre mulheres em amamentação. Desconhece-se se a alfasebelipase é excretada no leite humano. O médico deve avaliar a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com alfasebelipase com base na comparação do benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos de alfasebelipase na fertilidade. Os estudos em animais não revelam indícios de fertilidade comprometida.

Capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos específicos para avaliar o efeito direto de Kanuma[®] sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Porém, os efeitos adversos da alfasebelipase incluem tonturas que podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 9. Reações adversas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação. Uma vez que se trata de uma proteína humana recombinante, a alfasebelipase é um candidato improvável às interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450 ou a outras interações medicamentosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha Kanuma[®] em sua embalagem original, sob refrigeração (2°C – 8°C) e protegido da luz. Não congelar. Não agitar.

Validade do medicamento: 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação do produto.

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.

Após diluição: a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada até 24 horas entre 2 °C e 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do usuário e não devem, normalmente, exceder 24 horas entre 2 °C e 8 °C, desde que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Kanuma[®] é solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente colorida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Kanuma[®] (alfasebelipase) deve ser supervisionado por um profissional de saúde habilitado. Kanuma[®] (alfasebelipase) deve ser administrado por um profissional de saúde com a formação adequada que possa controlar emergências médicas. É importante iniciar o tratamento o mais cedo possível após o diagnóstico de deficiência de LAL.

Para instruções acerca das medidas preventivas e monitorização das reações de hipersensibilidade, vide item 5 – *Advertências e Precauções*. Após a ocorrência de uma reação de hipersensibilidade, deve considerar-se um tratamento prévio apropriado de acordo com o nível de cuidados (ver item 5 – *Advertências e Precauções*).

Pacientes com deficiência de LAL rapidamente progressiva que se apresenta nos primeiros 6 meses de vida

A dose inicial recomendada em lactentes (< 6 meses de idade) que apresentam deficiência de LAL rapidamente progressiva é de 1 mg/kg ou 3 mg/kg administrado como infusão intravenosa (IV) uma vez por semana dependendo do quadro clínico do paciente.

Os escalonamentos de dose devem ser considerados com base na resposta subótima aos critérios clínicos e bioquímicos incluindo, por exemplo, crescimento deficiente (especialmente a circunferência do braço - CB), deterioração dos marcadores bioquímicos (por exemplo, transaminases hepáticas, ferritina, proteína C reativa e parâmetros de coagulação), organomegalia persistente ou agravada, aumento da frequência de infecções intercorrentes e agravamento persistente de outros sintomas (por exemplo, sintomas gastrintestinais).

- um aumento da dose para 3 mg/kg deve ser considerado no caso de resposta clínica subótima;
- deve ser considerado um novo aumento da dose até 5 mg/kg em caso de resposta clínica subótima persistente.

Ajustes de dose adicionais, como uma redução da dose ou uma extensão do intervalo entre as doses, podem ser feitos individualmente com base no alcance e manutenção dos objetivos terapêuticos. Os estudos clínicos avaliaram doses variando de 0,35 a 5 mg/kg uma vez por semana, com um paciente recebendo uma dose maior de 7,5 mg/kg uma vez por semana. Doses superiores a 7,5 mg/kg não foram estudadas.

Pacientes pediátricos e adultos com deficiência de LAL

A dose recomendada em crianças e adultos com deficiência de LAL é de 1 mg/kg administrado como uma infusão IV uma vez a cada duas semanas. O aumento da dose para 3 mg/kg uma vez a cada duas semanas deve ser considerado com base na resposta subótima aos critérios clínicos e bioquímicos incluindo, por exemplo, crescimento deficiente persistente ou deterioração de marcadores bioquímicos [por exemplo, parâmetros de lesão hepática (ALT, AST), parâmetros do metabolismo lipídico (CT, LDL-c, HDL-c, TG), organomegalia persistente ou agravada e piora persistente de outros sintomas (por exemplo, sintomas gastrintestinais)].

Populações especiais

Comprometimento renal ou hepático

Não se recomenda o ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal ou hepático com base no atual conhecimento da farmacocinética e da farmacodinâmica da alfassebelipase. Ver item 3.2 – *Propriedades farmacocinéticas*.

População pediátrica

A administração de Kanuma® em lactentes com insuficiência multiorgânica confirmada deve ficar ao critério do médico.

Oitenta e oito dos 125 pacientes (70%) que receberam Kanuma® durante os estudos clínicos estavam na faixa etária pediátrica e adolescente (1 mês a 18 anos) no momento da primeira dose. Os dados atualmente disponíveis são descritos nas seções 9. Reações Adversas e 3.1. Propriedades farmacodinâmicas.

Pacientes com excesso de peso

A segurança e a eficácia de Kanuma® (alfassebelipase) em pacientes com excesso de peso não foram totalmente estabelecidas, não se podendo portanto recomendar regimes posológicos alternativos para estes pacientes.

População idosa (≥ 65 anos)

A segurança e a eficácia de Kanuma® em pacientes com mais de 65 anos não foram estabelecidas, não se podendo recomendar regimes posológicos alternativos para estes pacientes. Ver item 3.1 – *Propriedades farmacodinâmicas*.

Modo de administração

Kanuma® destina-se apenas a utilização intravenosa.

O volume total da infusão deve ser administrado ao longo de aproximadamente 2 horas. Poderá considerar-se uma infusão de 1 hora para pacientes que recebem dose de 1mg/kg depois de estabelecida a tolerabilidade do paciente. O período de infusão poderá ser prolongado no caso de aumento progressivo da dose.

Kanuma® deve ser administrado através de um filtro de 0,2 µm (ver item “*precauções especiais de eliminação e manuseio*”).

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver item “*precauções especiais de eliminação e manuseio*”.

Precauções especiais de eliminação e manuseio

Cada frasco para injetáveis de Kanuma® destina-se a uma única utilização. Kanuma® deve ser diluído com solução para infusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), utilizando técnica asséptica.

A solução diluída deve ser administrada aos pacientes utilizando um equipo de infusão de baixa ligação às proteínas equipado com um filtro de 0,2 µm em linha de baixa ligação às proteínas, com uma área de superfície superior a 4,5 cm² conforme disponível para evitar a oclusão do filtro.

Preparação da infusão de alfassebelipase

Kanuma® deve ser preparado e utilizado de acordo com os seguintes passos. Deve utilizar-se uma técnica asséptica.

- a. O número de frascos a ser diluído para infusão deve ser determinado com base no peso do paciente e na dose prescrita.
- b. Recomenda-se aguardar que os frascos para injetáveis de Kanuma® atinjam uma temperatura entre 15 °C e 25 °C antes da reconstituição para minimizar o potencial de formação de partículas da proteína alfassebelipase na solução. Os frascos para injetáveis não devem ficar fora de refrigeração por mais de 24 horas antes da diluição para infusão. Os frascos para injetáveis não devem ser congelados, aquecidos ou colocados no microondas e devem ser protegidos da luz.

- c. Os frascos para injetáveis não devem ser agitados. Antes da diluição, a solução nos frascos para injetáveis deve ser inspecionada visualmente; a solução deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente colorida (amarela). Devido à natureza proteica do produto, poderão encontrar-se partículas ligeiras (por exemplo, fibras translúcidas finas) na solução contida nos frascos para injetáveis, o que é aceitável para utilização.
- d. Não utilizar o produto se a solução estiver turva ou se contiver partículas estranhas.
- e. Até 10 ml de solução devem ser retirados lentamente de cada frasco para injetáveis e diluídos com solução para infusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Ver Tabela 4 para os volumes totais de infusão recomendados por intervalo de peso. A solução deve ser cuidadosamente misturada e não deve ser agitada.

Tabela 4: Volumes de infusão recomendados*

Intervalo de peso (kg)	Dose 1 mg/kg	Dose 3 mg/kg*	Dose 5 mg/kg**
	Volume total da infusão (mL)	Volume total da infusão (mL)	Volume total da infusão (mL)
1-2,9	4	8	12
3-5,9	6	12	20
6-10,9	10	25	50
11-24,9	25	50	150
25-49,9	50	100	250
50-99,9	100	250	500
100-120,9	250	500	600

* O volume de infusão deve basear-se na dose prescrita e deve ser preparado até uma concentração final de alfassebelipase de 0,1-1,5 mg/ml.

** Para pacientes com deficiência de LAL que se apresentem nos primeiros 6 meses de vida e que não atinjam uma resposta clínica ideal com uma dose de 3 mg/kg

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao Kanuma[®] em 125 pacientes que receberam Kanuma[®] em doses variando de 0,35 mg/kg uma vez a cada duas semanas a 7,5 mg/kg uma vez por semana em estudos clínicos (ver seção Seção 2. Resultados de Eficácia), com uma duração de tratamento de 0,03 a 60,48 meses (5,04 anos). Os pacientes tinham entre 0,5 mês e 59 anos (70% tinham < 18 anos) no momento do primeiro tratamento com Kanuma[®], e incluíam 68 homens e 57 mulheres. Em lactentes, a segurança de Kanuma[®] foi avaliada em um estudo de fase 2/3 aberto, de braço único (Estudo LAL CL03; doses de 0,35, 1, 3 e 5 mg/kg uma vez por semana) e em estudo de fase 2 aberto (estudo LAL-CL08; dose inicial de 1 mg/kg uma vez por semana com escalonamentos potenciais de dose sequencial para 3 mg/kg uma vez por semana, 5 mg/kg uma vez por semana e 7,5 mg/kg uma vez por semana). Em crianças e adultos, a segurança de Kanuma[®] foi avaliada em um estudo de Fase 3 randomizado,

controlado por placebo (Estudo LAL CL02; doses de 1 e 3 mg/kg uma vez a cada duas semanas); um estudo de fase 2 aberto, com um braço, em adultos (LAL-CL01/LAL-CL04; dosagem de 0,35, 1 e 3 mg/kg uma vez por semana por 4 semanas, seguida por um período em que os pacientes estavam sem tratamento com Kanuma[®] antes de entrar em um período de extensão durante o qual os pacientes retomaram a dosagem anterior por mais 4 semanas e depois passou para um regime de 1 ou 3 mg/kg uma vez a cada duas semanas) e um estudo de fase 2 aberto, em crianças e adultos (≥ 8 meses) (LAL-CL06; dose 1 mg/kg uma vez a cada duas semanas com possível aumento da dose até 3 mg / kg uma vez por semana para progressão clínica).

No geral, 102/106 (96,2%) crianças e pacientes adultos receberam alfassebelipase em um regime posológico de 1 mg/kg uma vez a cada duas semanas, com uma duração mediana de exposição de 33.199 meses (5,98, 59,14 meses). A maioria destes 102 pacientes era do Estudo LAL-CL02 (66/102, 64,7%). A duração mediana da exposição para os 19 bebês incluídos nos ensaios clínicos foi de 35.614 meses (0,03; 60,19 meses). A maioria (17/19, 89,5%) das crianças recebeu alfassebelipase em um regime posológico de 1 mg/kg uma vez por semana. As reações adversas mais graves, manifestadas por 4% dos pacientes nos estudos clínicos, foram sinais e sintomas consistentes com anafilaxia. Os sinais e sintomas incluíram desconforto no peito, hiperemia conjuntival, dispneia, hiperemia, edema palpebral, dificuldade respiratória grave, taquicardia, taquipneia, irritabilidade, rubor, prurido, urticária, rinorreia, estridor, hipóxia, palidez e diarreia.

Lista de reações adversas

Os dados constantes da Tabela 5 descrevem reações adversas notificadas em lactentes que receberam Kanuma[®] nos estudos clínicos. Os dados constantes da Tabela 6 descrevem reações adversas notificadas em crianças e adultos que receberam alfassebelipase nos estudos clínicos. As reações adversas ao medicamento são indicadas por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Devido à pequena população de pacientes, uma reação adversa notificada em 2 ou mais pacientes é classificada como comum (crianças e adultos) ou muito comum (lactentes).

Tabela 5: Reações adversas notificadas em lactentes^c que receberam Kanuma[®] (n = 19 pacientes)

Classe de sistemas de órgãos da MedDRA	Frequência^a	Termo preferencial MedDRA
Distúrbios do sistema imune	Muito frequentes	Hipersensibilidade ^a Reação anafilática ^b
Distúrbios oculares	Muito frequente	Edema palpebral
Distúrbios Cardíacos	Muito frequente	Taquicardia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito frequente	Dificuldade respiratória
Distúrbios gastrintestinais	Muito frequentes	Diarreia, vômitos
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular
Distúrbios gerais e no local de administração	Muito frequentes	Hipertermia e pirexia

Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Temperatura corporal aumentada, saturação de oxigênio diminuída, pressão arterial aumentada, frequência cardíaca aumentada, frequência respiratória aumentada, anticorpo específico ao medicamento presente
--------------------------------------	------------------	---

a Pode incluir: irritabilidade, agitação, vômito, urticária, eczema, prurido, palidez e hipersensibilidade ao medicamento

b Ocorreu em 3 pacientes lactentes tratados nos estudos clínicos. Com base no termo preferido "reação anafilática" e aplicação dos critérios de Sampson para identificar sinais / sintomas consistentes com a anafilaxia.

Tabela 6: Reações adversas notificadas em crianças e adultos^d que receberam Kanuma[®] (n = 106 pacientes)

Classe de sistemas de órgãos da MedDRA	Frequência	Termo preferencial MedDRA
Distúrbios do sistema imune	Muito Frequentes	Hipersensibilidade ^a
	Frequentes	Reação anafilática ^b
Distúrbios do sistema nervoso	Muito Frequentes	Tonturas
Distúrbios Cardíacos	Frequentes	Taquicardia
Distúrbios Vasculares	Frequentes	Hiperemia, hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Frequentes	Dispneia
Distúrbios gastrintestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, diarreia
	Frequentes	Distensão abdominal
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea(erupção cutânea papular)
Distúrbios gerais e no local de administração	Muito frequentes	Fadiga, pirexia
	Frequentes	Desconforto no peito, , reação no local da infusão ^c
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Temperatura corporal aumentada

a Pode incluir: calafrios, eczema, edema da laringe, náusea, prurido, urticária

b Ocorreu em 2 pacientes tratados em ensaios clínicos. Com base no termo preferido "reação anafilática" e aplicação dos critérios de Sampson para identificar sinais / sintomas consistentes com anafilaxia

c Inclui: extravasamento no local da infusão, dor no local da infusão e urticária no local da infusão

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

Cinco de 125 (4%) pacientes tratados com Kanuma[®], manifestaram sinais e sintomas graves consistentes com anafilaxia a Kanuma[®]. Ocorreu anafilaxia durante a infusão até 1 ano após o início do tratamento.

Em estudos clínicos, 59 de 125 (47%) pacientes tratados com Kanuma[®], incluindo 13 de 19 (68%) lactentes e 46 de 106 (43%) crianças e adultos, manifestaram pelo menos uma reação de hipersensibilidade (selecionados usando um conjunto validado e pré-determinado de termos agrupados para identificar possíveis reações de hipersensibilidade). Sinais e sintomas consistentes com uma reação de hipersensibilidade ou que poderiam estar relacionados com a mesma que ocorreram em dois ou mais pacientes incluíram mas não se limitam a dor abdominal, agitação, broncoespasmo, arrepios, diarreia, edema palpebral, eczema, edema facial, hipertensão, irritabilidade, edema da laringe, inchaço dos lábios, náuseas, edema, palidez, prurido, piroxia/temperatura corporal aumentada, erupção cutânea, taquicardia, urticária e vômitos. A maioria das reações ocorreu durante ou dentro de 4 horas da conclusão da infusão.

Hiperlipidemia transitória

Consistente com o seu mecanismo de ação conhecido, foram observados aumentos assintomáticos do colesterol e dos triglicéridos circulantes após o início do tratamento. Estes aumentos ocorreram em geral dentro das primeiras 2 a 4 semanas e melhoraram dentro de mais 8 semanas de tratamento.

Imunogenicidade

Existe um potencial para imunogenicidade.

Entre os 125 pacientes com deficiência de LAL recrutados nos estudos clínicos, 19/125 (15,0%) dos pacientes apresentaram resultado positivo para anticorpos antidrogas (ADAs) em algum momento após o início do tratamento com Kanuma[®]. Entre os 19 pacientes, 11 (58%) também apresentaram a presença de atividade inibidora de anticorpos (NABs) em algum momento pós-linha de base.

No geral, não há uma relação clara entre o desenvolvimento de ADAs / NABs e reações de hipersensibilidade associadas ou resposta clínica subótima. Em estudos clínicos, 3 pacientes homozigotos com deleção afetando ambos os alelos dos genes Lipase A, ácido lisossômico (LIPA) e colesterol 25-hidroxiase desenvolveram atividade inibidora de anticorpos associada a uma resposta subótima (consulte a Seção 5. Advertências e Precauções). Esses pacientes foram submetidos à terapia imunomodulatória isoladamente ou em combinação com o transplante de células-tronco hematopoiéticas ou transplante de medula óssea, resultando em melhor resposta clínica ao Kanuma[®].

Atenção: este produto 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. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nos estudos clínicos, as doses de alfasebelipase foram exploradas até 7,5 mg/kg uma vez por semana, desta forma não são conhecidos sinais ou sintomas acima dessa dose. Para o controle das reações adversas, ver itens 5 – *Advertências e Precauções* e 9 – *Reações Adversas*.

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

11. DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.9811.0003

Farm. Resp.: Luciana Maciel Zuicker Maziero, CRF-SP nº 24212

Fabricado por:

Patheon Itália S.p.A., Ferentino, Itália

Baxter Oncology GmbH - Halle/Westfalen - Alemanha.

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company, Athlone, Irlanda

Embalado por (embalagem secundária):

Almac Pharma Services Ltd, Craigavon, Reino Unido

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company, Dublin, Irlanda

Registrado por:

Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de
Administração de Vendas Ltda

Rodovia Coronel Polícia Militar Nelson Tranchesi, 740, Bloco 300, Galpão 17/23 - Sala 26,
Bairro Itaqui, Itapevi/SP

CEP 06696-110

CNPJ 10.284.284/0001-49

Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800 7725007

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 31/05/2022



ALEXION

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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 ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações ²³ relacionadas
18/10/2017	2122019171	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2016	2335947/16-3	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	16/10/2017	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
18/12/2017	2295138/17-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2017	2256414/17-4	PRODUTO BIOLÓGICO- Inclusão de Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	02/02/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 ML
27/02/2020	0594381207	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 ML

27/10/2020	3744753200	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 ML
14/07/2021	2738734219	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2021	2550850/21-1	7162 - AFE - Alteração - Medicamentos E Insumos Farmacêuticos - Importadora - Endereço Matriz	05/07/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 ML
26/10/2021	4225788211	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2020 08/07/2020	2194610/20-8 2194475/20-0	1921- Produto biológico - inclusão do local de fabricação do produto a Granel 1923 produto biológico - inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	27/09/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 M

29/04/2022	2629978222	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2020	1 6 7 8 6 1 0/20-6	1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA	14/03/2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICA S FARMACOLÓGICA S 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODEME CAUSAR?	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 M
31/05/2022	4236605228	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 ML

**BULA
DO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**KANUMA[®]
alfassebelipase**

**Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e
Serviços de Administração de Vendas Ltda**

Solução para Diluição para Infusão

**20mg
(2mg/ml)**

BULA

DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO:

Kanuma[®] (alfassebelipase) 20mg (2mg/ml): embalagem com um frasco-ampola contendo 10 ml de solução estéril para diluição para infusão intravenosa.

Solução para Diluição para Infusão

Uso Intravenoso

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada 1 ml de Kanuma[®] (alfassebelipase) contém:

Alfassebelipase.....2 mg

Excipientes: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monoidratado, albumina humana, água para injetáveis

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 20 mg de alfassebelipase.

A alfassebelipase é produzida na clara de ovo de *Gallus* transgênico por tecnologia de DNA recombinante (rDNA).

Cada frasco para injetáveis contém 33 mg de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kanuma[®] (alfassebelipase) é indicado para terapia de reposição enzimática prolongada em pacientes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Lactentes que apresentam deficiência de LAL

O LAL-CL03 foi um estudo multicêntrico, aberto e de braço único de Kanuma[®] em 9 pacientes menores de 24 meses de idade com diagnóstico confirmado de deficiência de LAL e déficit de crescimento com início antes dos 6 meses de idade. Os pacientes apresentavam também doença hepática rapidamente progressiva e hepatoesplenomegalia grave. A idade mediana dos pacientes no momento do início da administração foi de 3,0 meses (intervalo = 1,1 a 5,8 meses). A duração média da exposição à alfassebelipase foi de 55,589 meses por paciente (intervalo = 0,03 a 60,19 meses). Os pacientes receberam alfassebelipase a 0,35 mg/kg uma vez por semana durante as primeiras 2 semanas e depois 1 mg/kg uma vez por semana. Com base na resposta clínica, o aumento progressivo da dose para 3 mg/kg uma vez por semana verificou-se logo ao fim de 1 mês e até 20 meses após o início do tratamento a 1 mg/kg uma vez por semana para 6 pacientes. Dois destes 6 pacientes tiveram posteriormente a dose do medicamento aumentada para 5 mg/kg uma vez por semana, conforme permitido neste protocolo.

A eficácia foi avaliada comparando a experiência de sobrevivência de pacientes tratados com Kanuma[®] que sobreviveram por mais de 12 meses de idade no estudo LAL-CL03 com um grupo histórico de lactentes não tratados que apresentavam deficiência de LAL com características clínicas semelhantes. No LAL-CL03, 6 de 9 lactentes tratados com Kanuma[®] sobreviveram mais de 12 meses (67% de sobrevivência aos 12 meses, IC 95%: 30% a 93%). Com o tratamento continuado até 48 meses de idade, 1 paciente adicional faleceu aos 15 meses de idade. No grupo histórico, 0 de 21 pacientes sobreviveu mais de 8 meses de idade (0% de sobrevivência aos 12 meses, IC 95%: 0% a 16%).

Kanuma[®] resultou em melhoras dos níveis de alanina aminotransferase (ALT)/ aspartato aminotransferase (AST) (indicando uma diminuição na lesão hepática) e no aumento de peso; melhoras foram notadas nas primeiras semanas de tratamento e foram mantidas até o final do estudo. Da linha basal até à semana 240, as reduções médias de ALT e AST foram -43,5 U/l e -45,25 U/l, respetivamente. Da linha basal até à semana 240, o percentil de peso médio para a idade melhorou de 12,74% para 43,17% e os níveis médios de albumina sérica aumentaram de 26,9 g/l para 37,98 g/l. O aumento progressivo da dose para 3 mg/kg uma vez por semana foi associado a melhoras adicionais no aumento de peso, linfadenopatia e albumina sérica.

Estudo LAL-CL08

O estudo LAL-CL08 foi um estudo multicêntrico e aberto do Kanuma[®] em 10 lactentes com idade ≤ 8 meses com diagnóstico confirmado de Deficiência LAL rapidamente progressiva, que requer intervenção urgente, incluindo, mas não se limitando a, distensão abdominal acentuada e hepatomegalia, déficit de crescimento, distúrbio de coagulação, anemia grave e / ou um irmão com um curso rapidamente progressivo de deficiência de LAL.

A idade mediana dos pacientes do estudo na data da sua primeira infusão de alfassebelipase foi de 2,83 meses (variação: 0,5 a 4,1 meses). Oito (80%) dos pacientes completaram o estudo. A duração mediana da exposição foi de 33,9 meses (variação: 0,76 a 36,80 meses). Dois (20%) pacientes foram considerados encerrados precocemente devido à morte. Todos os 10 pacientes receberam uma dose inicial de 1 mg / kg uma vez por semana. Os 9 pacientes que sobreviveram além da Semana 4 receberam um aumento de dose para 3 mg/kg por semana, e 7 deles receberam um aumento subsequente da dose para 5 mg/kg por semana, conforme permitido pelo protocolo do estudo. Um paciente recebeu um aumento adicional da dose para 7,5 mg/kg por semana. Dois pacientes tiveram uma redução subsequente da dose, que ocorreu

após procedimentos bem-sucedidos de transplante; um paciente recebeu um transplante de medula óssea e o outro recebeu um transplante de células-tronco hematopoiéticas. As porcentagens (intervalos de confiança de 95% [ICs]) dos pacientes sobreviventes aos 12, 18, 24 e 36 meses de idade foram de 90% (55,5%, 99,7%), 80% (44,4%, 97,5%), 80% (44,4%, 97,5%) e 75% (34,9%, 96,8%), respectivamente. Dois pacientes tinham idade <36 meses no momento da conclusão do estudo e foram excluídos da análise de sobrevida até 36 meses. Foram observadas reduções na AST, gama glutamiltransferase (GGT) e bilirrubina total e aumentos na albumina sérica na população geral do estudo, com alterações medianas da linha de base à última avaliação de -34,5 U/L, -66,67 UI/L, -63,64 µmol/L e 33,33 g/L, respectivamente.

Estatura e peso aumentaram gradualmente. As alterações medianas da linha de base nos Z-scores para o peso para estatura diminuíram até a semana 4. A partir da semana 24, houve melhoras consistentes. Na semana 144, a mudança mediana (intervalo) nos Z-scores para peso e estatura foi de 3,07 (-1,0, 5,3) em relação à linha de base.

Crianças e adultos com deficiência de LAL

O estudo LAL-CL02 foi um estudo multicêntrico, duplo cego e controlado por placebo em 66 crianças e adultos com deficiência de LAL. Os pacientes foram randomizados para receberem Kanuma® a uma dose de 1 mg/kg (n=36) ou placebo (n=30) uma vez de duas em duas semanas durante 20 semanas no período duplo cego. A idade média na randomização era dos 16,62 anos, faixa de 4 aos 58 anos de idade (36% tinham <12 anos de idade e 71% tinham < 18 anos de idade). Para a admissão no estudo, os pacientes tinham que apresentar níveis de ALT $\geq 1,5$ vezes o limite superior do normal (LSN). A maioria dos pacientes (58%) tinha colesterol LDL > 190 mg/dl no momento da admissão no estudo e 24% dos pacientes com colesterol LDL > 190 mg/dl estavam tomando medicamentos para baixar os lipídeos. Dos 32 pacientes que fizeram uma biópsia de fígado no momento da admissão no estudo, 100% tinham fibrose e 31% tinham cirrose. A faixa etária dos pacientes com indícios de cirrose na biópsia era dos 4 aos 21 anos de idade.

A randomização foi estratificada por: 1) idade da randomização (<12 anos, ≥ 12 anos); 2) nível de ALT na triagem (<3 X LSN, ≥ 3 X LSN); e 3) uso de medicamentos hipolipemiantes (sim, não).

Foram avaliados os seguintes endpoints: normalização da ALT, diminuição do colesterol LDL, diminuição do colesterol não HDL, normalização da AST, diminuição dos triglicérides, aumento do colesterol HDL, diminuição do teor de gordura no fígado avaliado por imagem por ressonância magnética - eco de gradiente multi-eco (MEGE-MRI), diminuição do volume hepático avaliado pela ressonância magnética nuclear e melhora da esteatose hepática medida por morfometria.

Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa em vários parâmetros de avaliação final no grupo tratado com alfassebelipase em comparação com o grupo de placebo na conclusão do período de 20 semanas de duplo cego do estudo, como apresentado na Tabela 1. A normalização da ALT foi alcançada em 31% (11/36) dos pacientes tratados com Kanuma® e 7% (2/30) dos pacientes tratados com placebo. A normalização do colesterol LDL (<130 mg/dL) foi alcançada em 40,6% (13/32) dos pacientes tratados com Kanuma® e 6,7% (2/30) dos pacientes placebo com colesterol LDL basal anormal (≥ 130 mg/dL) no final do período de 20 semanas de duplo-cego.

Tabela 1: Desfechos primários e secundários de eficácia no estudo LAL-CL02

Desfecho Eficácia	Linha de base		Semana 20		Normalização na semana 20 n (%)		Valor de p
	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	
ALT (U/L)					11 (31)	2 (7)	0,0271
Média (SD)	105,1 (45,31)	99,0 (42,23)	45,5 (18,87)	92,4 (43,42)			
Mediana	90,0	86,5	44,5	85,5			
Faixa	52, 212	50, 237	17, 107	33, 232			
AST (U/L)					15 (42)	1 (3)	0,0003
Média (SD)	86,6 (33,49)	78,2 (34,93)	45,0 (17,89)	71,9 (42,49)			
Mediana	74,5	71,0	41,0	61,5			
Faixa	41, 173	39, 220	19, 98	34, 261			
Desfecho Eficácia	Linha de base		Semana 20		% alterada da linha de base na Semana 20		Valor de p
	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	KANUMA® (n=36)	Placebo (n=30)	
LDL-C (mg/dL)							
n	36	30	35	29	36	30	
Média (SD)	189,9 (57,16)	229,5 (69,95)	136,8 (66,30)	209,8 (64,13)	-28,42 (22,30)	-6,25 (13,01)	p<.0001
Não-HDL-C (mg/dL)							
n	36	30	35	29	36	30	
Média (SD)	220,5 (61,48)	263,8 (75,48)	160,1 (69,76)	239,6 (65,60)	-27,97 (18,61)	-6,94 (10,92)	p<.0001
Triglicéride (mg/dL)							
n	36	30	35	30	36	30	
Média (SD)	152,8 (54,43)	174,4 (65,90)	115,8 (54,90)	148,4 (58,62)	-25,45 (29,41)	-11,14 (28,83)	p=0.0375
HDL-C (mg/dL)							
n	36	30	35	29	36	30	
Média (SD)	32,4 (7,09)	33,4 (7,46)	38,2 (9,65)	33,1 (8,67)	19,57 (16,83)	-0,29 (12,36)	p<.0001
Conteúdo de gordura hepática (%)							
n	35	26	32	26	32	25	
Média (SD)	8,7 (3,95)	8,2 (2,80)	5,2 (1,70)	8,1 (3,20)	-31,98 (26,76)	-4,21 (15,56)	p<.0001
Volume do fígado (múltiplos do normal)							
n	36	28	33	28	33	27	
Média(SD)	1,4 (0,41)	1,5 (0,31)	1,3 (0,31)	1,4 (0,29)	-10,28 (10,51)	-2,66 (10,11)	p=0,0068

Estiveram disponíveis biópsias hepáticas emparelhadas na linha basal e na semana 20 num subgrupo de pacientes (n=26). Dos pacientes com biópsias de fígado emparelhadas, 63% (10/16) dos pacientes tratados com Kanuma[®] melhoraram da esteatose hepática (pelo menos $\geq 5\%$ de redução) medida por morfometria em comparação com 40% (4/10) dos pacientes do grupo placebo. Esta diferença não foi estatisticamente significativ

Período aberto

Sessenta e cinco de 66 pacientes entraram no período aberto (até 130 semanas) com uma dose de Kanuma[®] de 1 mg/kg uma vez de duas em duas semanas. Nos pacientes que tinham recebido Kanuma[®] durante o período de duplo cego, as reduções dos níveis de ALT durante as primeiras 20 semanas de tratamento mantiveram-se (Figura 1) e observaram-se melhoras adicionais nos parâmetros dos lipídeos incluindo os níveis de colesterol LDL e de colesterol HDL (Figura 2).

Os pacientes que receberam placebo apresentaram níveis séricos persistentemente elevados de transaminases e níveis séricos anormais de lipídeos durante o período de duplo cego. Consistente com o que foi observado nos pacientes tratados com Kanuma[®] durante o período de duplo cego, o início do tratamento com Kanuma[®] durante o período aberto produziu melhoras rápidas nos níveis de ALT (Figura 1) e nos parâmetros dos lipídeos incluindo os níveis de colesterol LDL e de colesterol HDL (Figura 2).

Figura 1: Alteração média da linha de base em valores ALT ao longo do tempo no estudo LAL-CL02

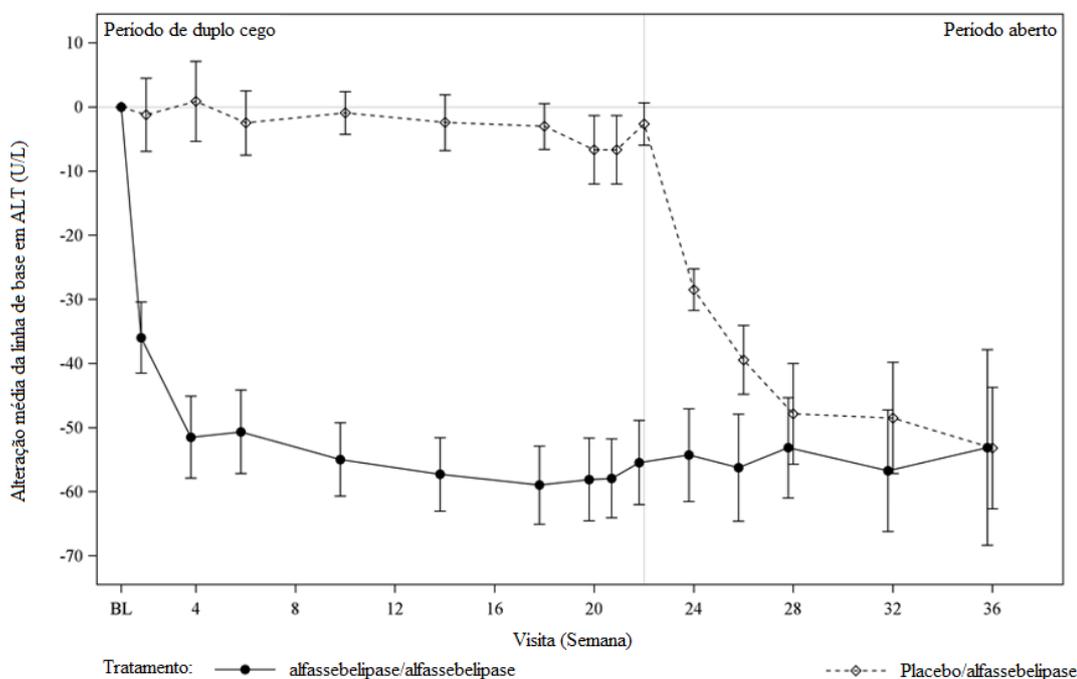
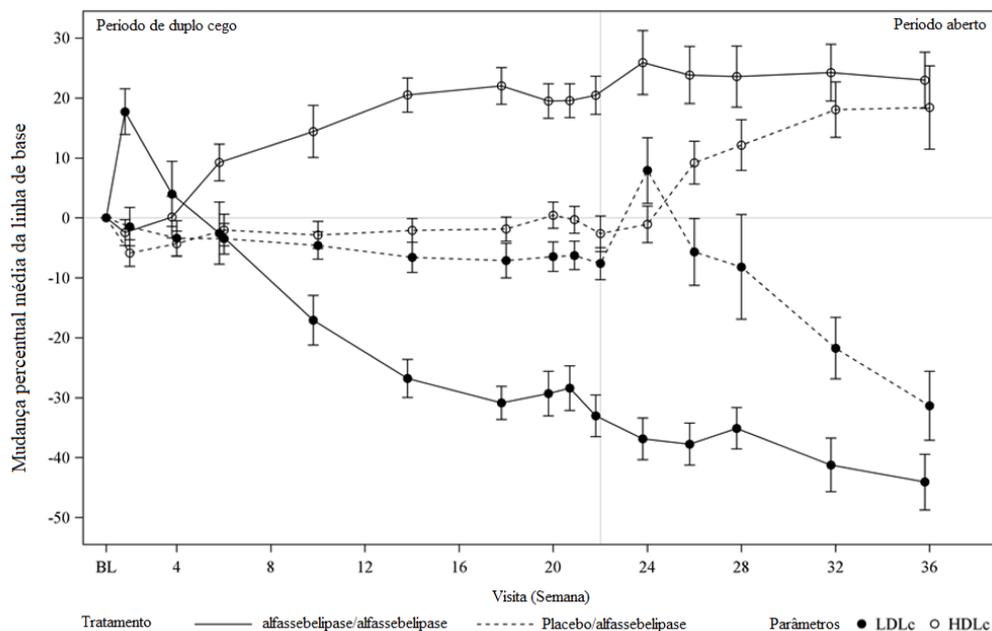


Figura 2: Mudança percentual média nos níveis de lipídios ao longo do tempo no estudo LAL CL02



As melhorias nos níveis de ALT e nos parâmetros lipídicos (níveis de colesterol LDL e colesterol HDL) foram mantidas durante o período de tratamento expandido de rótulo aberto por até 256 semanas (5 anos), com duração média geral do tratamento de 42,45 meses.

Study LAL-CL01/LAL-CL04

Num estudo aberto separado (LAL-CL01/LAL-CL04) em pacientes adultos com deficiência de LAL, as melhorias nos níveis séricos de transaminases e lipídeos foram sustentadas durante o período de tratamento de 260 semanas. Oito de nove pacientes fizeram a transição do Estudo LAL-CL01 após 4 semanas de tratamento (0,35 mg / kg uma vez por semana, 1 mg / kg uma vez por semana ou 3 mg/kg uma vez por semana) para o Estudo LAL-CL04 (1 mg / kg a cada duas semanas ou 3 mg / kg a cada duas semanas), com 5 pacientes recebendo uma dose de 1 mg / kg a cada duas semanas e 3 pacientes recebendo uma dose de 3 mg / kg a cada duas semanas. Foram observados aumentos nas transaminases séricas e LDL-colesterol e reduções no HDL-colesterol durante o período em que os pacientes estavam fora do tratamento com Kanuma®.

Estudo LAL-CL06

O LAL-CL06 foi um estudo multicêntrico e aberto em 31 crianças e adultos com deficiência de LAL e foi projetado para incluir pacientes que podem não ter sido elegíveis para estudos clínicos anteriores devido à idade, progressão da doença, tratamento prévio por transplante de células-tronco hematopoiéticas ou fígado, manifestações menos comuns da doença ou características da doença que impossibilitavam a participação em um estudo controlado por placebo. Pelo menos 4 pacientes no estudo deveriam ter entre 2 e 4 anos de idade. O estudo consistiu em um período de triagem de até 45 dias, um período de tratamento de até 96 semanas e um período de tratamento expandido de até 48 semanas (para um total de até 144

semanas de tratamento). A duração mediana da exposição alfassebelipase foi de 33,15 meses (intervalo de 14,03 a 33,35 meses).

Vinte e oito dos 31 pacientes completaram o período de tratamento de 96 semanas (1 paciente interrompeu o tratamento na semana 61 devido à retirada do consentimento, 1 paciente na semana 64 devido à gravidez e 1 paciente na semana 76 devido à transição para a terapia comercial). Vinte e cinco dos 28 pacientes que completaram o período de tratamento de 96 semanas continuaram recebendo tratamento com alfassebelipase durante o período prolongado de tratamento. Todos os 31 pacientes receberam alfassebelipase na dose inicial de 1 mg/kg a cada duas semanas. Treze dos 31 pacientes receberam aumentos de dose, conforme permitido pelo protocolo do estudo. Onze desses 13 pacientes tiveram um aumento inicial da dose de 1 mg/kg a cada duas semanas para 3 mg/kg a cada duas semanas, e 4 desses pacientes tiveram um aumento adicional da dose para 3 mg/kg uma vez por semana.

As transaminases séricas (ALT / AST) estavam elevadas no início do estudo em aproximadamente 75% dos pacientes e aproximadamente metade dos pacientes apresentavam níveis > 1,5 x LSN. As reduções no ALT e AST foram evidentes na semana 4 e foram mantidas durante o tratamento a longo prazo com alfassebelipase, com alterações médias da linha de base para a semana 144 de -40,3 U / L (-32,0%) e -42,2 U / L (34,2%), respectivamente.

Aumentos transitórios no colesterol total, não HDL-C e LDL-C foram observados logo após o início do tratamento (Semana 4) e, em seguida, os níveis caíram para abaixo da linha de base na próxima avaliação na Semana 8. Essa observação é consistente com a mobilização de substratos lipídicos acumulados dos tecidos afetados e foi observado em estudos clínicos anteriores da alfassebelipase. A terapia prolongada com alfassebelipase produziu uma melhora no perfil lipídico sérico, com alterações médias da linha de base para a semana 144 em LDL-C, triglicérides e não-HDL-C de -54,2 mg/dL, -47,5 mg/dL e -63,7 mg/dL, respectivamente, e variações percentuais médias de -31,2%, -19,1% e -30,3%, respectivamente. Foi observado um aumento nos níveis de HDL-C, com um aumento médio da linha de base para a semana 144 de 10,2 mg/dL e um aumento percentual médio de 39,7%.

Dados de biópsia hepática na população de crianças e adultos

A biópsia hepática é o padrão aceito para avaliação histológica da atividade da doença hepática e fibrose, apesar de limitações como variabilidade da amostra, possíveis complicações de uma técnica invasiva e pontuação subjetiva.

As biópsias hepáticas de 59 pacientes incluídos nos estudos LAL-CL02 e LAL-CL06 foram avaliadas por um patologista independente em uma unidade central, que estava cego para avaliar o ponto no tempo e a atribuição do tratamento. Todas as biópsias foram avaliadas semi-quantitativamente quanto a características histológicas, como o Ishak Fibrosis Score, inflamação portal, inflamação lobular, esteatose macrovesicular e esteatose microvesicular. A morfometria assistida por computador foi usada para quantificar a porcentagem de esteatose, células fibrogênicas, colágeno e macrófagos.

As biópsias hepáticas foram avaliadas pelo Ishak Fibrosis Score para fibrose em 59 pacientes no início do estudo e 38 pacientes no mês 12 (ou seja, após 12 meses de exposição à alfassebelipase). Havia 36 pacientes que tiveram escores de Ishak na linha de base e no mês 12.

No início, 3 dos 59 pacientes (5%) apresentaram Ishak Score de 0 (sem fibrose) e 15 (25%) pacientes tiveram Ishak Score de 6, indicando cirrose estabelecida ou avançada. Os Ishak Scores melhoraram no mês 12, quando 9 de 38 pacientes (24%) tiveram Ishak Score de 0 e 7 pacientes (18%) tiveram Ishak Score de 6. No geral, 31 de 36 pacientes (86,1%) tiveram Ishak Score que melhoraram ou não progrediram no mês 12. Houve 10 pacientes (28%) com uma

redução ≥ 2 pontos no Ishak Score do início ao mês 12, incluindo alterações do estágio 2 para o estágio 0, do estágio 3 para os estágios 1 e 0, estágio 5 ao estágio 0 ($>$ redução de 3 pontos) e do estágio 6 aos estágios 4 e 3. Globalmente, esses 10 pacientes com uma redução ≥ 2 pontos nos estágios de Ishak Score também tiveram melhoras substanciais em outras avaliações relacionadas ao estudo, como redução de ALT, LDL-C, HDL-C e não HDL-C no mesmo período.

Com base nos critérios de elegibilidade, espera-se que os pacientes do Estudo LAL-CL06 geralmente apresentem mais cirrose e doença intratável do que os pacientes do Estudo LAL-CL02, devido a uma doença hepática mais avançada na linha de base. Os achados da biópsia hepática nos Estudos LAL-CL02 e LAL-CL06 foram consistentes entre si. No início do estudo, em ambos os estudos, a maioria dos pacientes apresentava esteatose microvesicular (57 de 59, 97%), incluindo 45 de 59 pacientes (76%) com score 4 (escala de 0-4, com severa é definida como 4 e equivalente a $> 66\%$ envolvimento/reposição de hepatócitos), como esperado com a doença subjacente. No mês 12, a porcentagem de pacientes com esteatose microvesicular severa foi reduzida, com 17 de 38 pacientes (45%) apresentando $> 66\%$ de envolvimento/substituição de hepatócitos (score 4).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e metabolismo, enzimas; código ATC: A16AB14

Deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL)

A deficiência de LAL é uma doença rara associada a morbidade e mortalidade significativas, que afeta indivíduos desde a infância até à idade adulta. A deficiência de LAL nos lactentes é uma emergência médica com rápida progressão da doença ao longo de um período de semanas, tipicamente fatal nos primeiros 6 meses de vida. A deficiência de LAL é uma doença autossômica recessiva de armazenamento lisossomal caracterizada por um defeito genético que resulta numa diminuição acentuada ou perda de atividade da enzima lipase ácida lisossomal (LAL).

A atividade deficiente da enzima LAL resulta no acúmulo lisossomal de ésteres do colesterol e triglicérides em uma variedade de populações de células, órgãos e sistemas de órgãos, entre eles hepatócitos e macrófagos. No fígado, este acúmulo conduz a hepatomegalia, teor de gordura no fígado aumentado, elevação das transaminases indicativo de lesão crônica do fígado e progressão para fibrose, cirrose e complicações de doença hepática em fase terminal. No baço, a deficiência de LAL resulta em esplenomegalia, anemia e trombocitopenia. O acúmulo de lípidos na parede do intestino conduz a má absorção e falha no crescimento. A dislipidemia é frequente com o colesterol lipoproteico de baixa densidade (LDL-C) e os triglicérides elevados e o colesterol lipoproteico de alta densidade (HDL-C) baixo, associados ao teor de gordura aumentado no fígado e às elevações das transaminases. Além da doença hepática, os pacientes com deficiência de LAL têm um risco aumentado de doença cardiovascular e aterosclerose acelerada.

A deficiência enzimática também leva à redução da geração de colesterol livre, o que resulta em aumento da produção de lipoproteínas contendo apoB e redução na formação de partículas de HDL-C.

Outros agentes modificadores de lipídios, como inibidores da HMG-CoA redutase ou inibidores da PCSK9, podem levar a reduções no colesterol LDL-C em pacientes com deficiência de LAL, mas não afetam a progressão da doença hepática associada, pois esses agentes não atendem à deficiência enzimática subjacente.

Mecanismo de ação

A alfasebelipase é uma lipase ácida lisossomal humana recombinante (rhLAL).

A alfasebelipase liga-se aos recetores da superfície celular através de glicanos expressos na proteína e é subsequentemente internalizada nos lisossomas. A alfasebelipase catalisa a hidrólise lisossomal dos ésteres do colesterol e triglicérides para colesterol livre, glicerol e ácidos graxos livres. A substituição da atividade da enzima LAL conduz a reduções do teor de gordura no fígado e das transaminases, e ativa o metabolismo dos ésteres do colesterol e triglicérides no lisossoma, conduzindo a reduções do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e do colesterol de lipoproteínas não de alta densidade, triglicérides e aumentos do colesterol HDL. A melhoria do crescimento ocorre em resultado da redução de substratos no intestino.

Em um modelo de doença de rato de deficiência de LAL que recapitula muitos aspectos da doença humana, foram observadas melhorias nas transaminases séricas e redução na hepatomegalia, melhora na patologia hepática, incluindo redução na fibrose hepática, restauração do crescimento normal e sobrevida prolongada após o tratamento com sebelipase alfa.

Efeitos farmacodinâmicos

A atividade deficiente da LAL resulta no acúmulo lisossômico de éster de colesterol e triglicerídeos e na interrupção do metabolismo lipídico normal. Kanuma[®] é uma terapia de reposição enzimática que reduz o acúmulo de substrato e melhora o metabolismo lipídico.

Em estudos clínicos, após o início da administração de Kanuma[®], a quebra do lipídeo lisossômico acumulado levou a aumentos iniciais no colesterol circulante e triglicerídeos nas primeiras 2 a 4 semanas de tratamento. Melhoras na dislipidemia relacionada à deficiência de LAL foram observadas dentro de mais 8 semanas de tratamento com Kanuma[®] e foram acompanhadas por melhoras no ALT na semana 4, que foram mantidas até a semana 20 em todos os pacientes tratados com Kanuma[®]. Essas melhoras foram mantidas até a Semana 260 para bebês e a Semana 256 para crianças e adultos tratados com Kanuma[®].

3.2 Propriedades farmacocinéticas

Crianças e adultos

A farmacocinética da alfasebelipase em crianças e adultos foi determinada utilizando uma análise farmacocinética da população de 75 pacientes com deficiência de LAL que receberam infusões intravenosas de Kanuma[®] ao longo dos estudos LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04, and LAL-CL06). Com base numa análise não compartimental de dados, a farmacocinética da alfasebelipase não é linear com um aumento da exposição mais acentuado do que o proporcional à dose observado entre as doses de 1 e 3 mg/kg. Não é

observado acúmulo a 1 mg/kg (uma vez por semana ou uma vez de duas em duas semanas) ou 3 mg/kg uma vez por semana.

Tabela 2: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos para administrações repetidas de 1 mg/kg de alfasebelipase em pacientes com deficiência de LAL por faixa etária

Parâmetro	Lactentes	Crianças	Adultos
	Idade < 2 anos (N = 4) Média (CV%)	Idade 2 a < 18 anos (N = 44) Média (CV%)	≥ 18 anos (N = 24) Média (CV%)
CL (L/h)	16,1 (45,5)	26,2 (50,7)	37,7 (39,4)
Q (L/h)	2,02 (36,2)	1,57 (40,1)	1,68 (38,8)
V _c (L)	3,25 (62,6)	3,91 (53,6)	6,45 (95,1)
V _{ss} (L)	9,23 (22,0)	9,89 (21,2)	12,4 (49,3)
t _{1/2β} (h)	2,58 (36,9)	3,51 (61,1)	3,05 (46,7)

Nota: Os dados para lactentes são do Estudo LAL CL03, os dados para crianças são dos Estudos LAL CL02 e LAL CL06, e os dados para adultos são dos Estudos LAL CL02, LAL CL04 e LAL CL06.

CL = depuração do medicamento; Q = depuração periférica; t_{1/2β} = meia-vida de eliminação terminal; V_c = volume central de distribuição; V_{ss} volume de distribuição no estado estacionário.

CV = coeficiente de variação

Os parâmetros de exposição previstos da alfasebelipase de ensaios clínicos são apresentados por faixa etária na Tabela 3.

Tabela 3: Resumo dos parâmetros de exposição da alfasebelipase por faixa etária em pacientes com deficiência de LAL com base em simulações

Parâmetro estatístico	Lactentes (Idade < 2 anos)		Crianças (Idade 2 < 18 anos)	Adultos (Idade ≥ 18 anos)	Total
	1 mg/kg (N = 4)	3 mg/kg (N = 4)	1 mg/kg (N = 44)	1 mg/kg (N = 24)	1 mg/kg (N = 4)
AUC _{ss} (ng × h/mL) Média (CV%)	487 (44,7)	1460 (44,7)	1560 (57,0)	2070 (41,4)	1670 (55,4)
C _{max,ss} (ng/mL) Média (CV%)	226 (44,0)	677 (44,0)	746 (56,7)	993 (39,5)	799 (54,8)

Nota: Os dados para bebês são do Estudo LAL CL03, os dados para crianças são dos Estudos LAL CL02 e LAL CL06, e os dados para adultos são dos Estudos LAL CL02, LAL CL04 e LAL CL06.

AUC_{ss} = área sob a curva em estado estacionário; C_{max,ss} = concentração máxima em estado estacionário; CV = coeficiente de variação; LAL = lipase ácida lisossomal.

Linearidade/não linearidade

Com base nestes dados, a farmacocinética da alfasebelipase pareceu ser não linear com um aumento da exposição mais acentuado do que o proporcional à dose observado entre as doses de 1 e 3 mg/kg.

Populações especiais

Durante a análise de covariáveis do modelo de farmacocinética da população para a alfasebelipase, constatou-se que a idade, o sexo e a maturação da enzima não tinham uma influência significativa na CL (depuração do medicamento) e no V_c (volume de distribuição central) da alfasebelipase. Peso e superfície corpórea são covariáveis importantes no CL. A alfasebelipase não foi investigada em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

As informações sobre a farmacocinética da alfasebelipase em grupos étnicos não caucasianos são limitadas.

A alfassebelipase é uma proteína e prevê-se que seja metabolicamente degradada através de hidrólise péptica. Consequentemente, não se prevê que a função hepática comprometida afete a farmacocinética da alfassebelipase.

A eliminação renal da alfassebelipase é considerada uma via menor para a depuração.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial para o desenvolvimento de imunogenicidade. Dezenove dos 125 (15%) pacientes com Deficiência de LAL apresentaram pelo menos 1 resultado positivo de anticorpo antidrogas (ADA) pós-linha de base, 9 dos quais eram crianças e adultos. Para crianças e pacientes adultos com Deficiência de LAL, a positividade do ADA foi transitória com títulos geralmente baixos de ADAs relatados. Não foi observada correlação aparente do desenvolvimento de anticorpos com a farmacocinética da alfassebelipase alterada.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida em ratos e macacos ou fertilidade, desenvolvimento embrio-fetal e peri e pós-natal em ratos e coelhos. Estudos de toxicidade crônica em macacos cinomolgos juvenis não revelaram toxicidade em doses até 3 vezes superiores à dose recomendada em lactentes e 10 vezes superiores à dose recomendada em adultos/crianças. Não se observaram resultados adversos nos estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos em doses até pelo menos 10 vezes superiores à dose recomendada para adultos/crianças e nos estudos de fertilidade e desenvolvimento peri e pós-natal em ratos em doses até 10 vezes superiores à dose recomendada para adultos/crianças. Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico e carcinogênico da alfassebelipase.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade potencialmente fatal (reação anafilática) à substância ativa quando as tentativas de reexposição são mal sucedidas, ao ovo ou aos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas ou anafilaxia

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas ou anafilaxia, em pacientes tratados com alfassebelipase. Por conseguinte, deverá estar prontamente disponível o apoio clínico adequado ao administrar alfassebelipase. Se ocorrerem estas reações, a infusão de alfassebelipase deve ser imediatamente interrompida e o tratamento médico apropriado deve ser iniciado. Devem ser considerados os riscos e benefícios da readministração de alfassebelipase após uma reação severa. Nos pacientes que sofreram reações alérgicas durante a infusão, deve ter-se precaução após a re-administração.

Após a primeira infusão de alfassebelipase, incluindo a primeira infusão após um aumento progressivo da dose, os pacientes devem ser observados durante 1 hora a fim de monitorizar quaisquer sinais ou sintomas de anafilaxia ou uma reação de hipersensibilidade grave.

O controle das reações de hipersensibilidade poderá incluir a interrupção temporária da infusão, a redução da velocidade de infusão e/ou o tratamento com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides. Caso seja interrompida, a infusão poderá ser retomada a

uma velocidade mais lenta com os aumentos tolerados. O tratamento prévio com antipiréticos e/ou anti-histamínicos poderá evitar reações subseqüentes nos casos em que foi necessário tratamento sintomático.

O medicamento pode conter vestígios de proteínas do ovo. Pacientes com alergias conhecidas aos ovos foram excluídos dos estudos clínicos. Considere os riscos e benefícios do tratamento com Kanuma[®] para pacientes com alergias severas aos ovos.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. No programa clínico da alfasebelipase, os pacientes foram rotineiramente testados para anticorpos antidrogas anti-alfasebelipase (ADAs) para determinar o potencial de imunogenicidade da alfasebelipase. Os pacientes que testaram positivo para ADAs também foram testados quanto à atividade inibidora de anticorpos. A presença de atividade inibidora de anticorpos foi detectada em alguns momentos pós-linha de base em estudos clínicos. No geral, não existe uma relação clara entre o desenvolvimento da atividade de ADAs / anticorpo inibitório e as reações de hipersensibilidade associadas ou a resposta clínica abaixo do ideal.

Durante os ensaios clínicos, uma diminuição na resposta clínica associada ao desenvolvimento da atividade inibidora de anticorpos foi observada apenas em 3 pacientes com uma deleção homozigótica que afetava ambos os alelos dos genes Lipase A, ácido lisossômico (LIPA) e Colesterol, 25-Hidroxilase.

Excipientes

Este medicamento contém 33 mg de sódio por frasco e é administrado numa solução para infusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Esta informação deve ser levada em consideração em pacientes numa dieta com ingestão controlada de sódio.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de alfasebelipase em mulheres grávidas para determinar se a exposição à alfasebelipase durante a gravidez representa algum risco para a mãe ou o feto. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos quanto à toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de alfasebelipase durante a gravidez.

Amamentação

Não existem dados de estudos sobre mulheres em amamentação. Desconhece-se se a alfasebelipase é excretada no leite humano. O médico deve avaliar a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com alfasebelipase com base na comparação do benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos de alfasebelipase na fertilidade. Os estudos em animais não revelam indícios de fertilidade comprometida.

Capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos específicos para avaliar o efeito direto de Kanuma[®] sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Porém, os efeitos adversos da alfasebelipase incluem tonturas que podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 9. Reações adversas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação. Uma vez que se trata de uma proteína humana recombinante, a alfasebelipase é um candidato improvável às interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450 ou a outras interações medicamentosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha Kanuma[®] em sua embalagem original, sob refrigeração (2°C – 8°C) e protegido da luz. Não congelar. Não agitar.

Validade do medicamento: 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação do produto.

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.

Após diluição: a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada até 24 horas entre 2 °C e 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do usuário e não devem, normalmente, exceder 24 horas entre 2 °C e 8 °C, desde que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Kanuma[®] é solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente colorida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Kanuma[®] (alfasebelipase) deve ser supervisionado por um profissional de saúde habilitado. Kanuma[®] (alfasebelipase) deve ser administrado por um profissional de saúde com a formação adequada que possa controlar emergências médicas. É importante iniciar o tratamento o mais cedo possível após o diagnóstico de deficiência de LAL.

Para instruções acerca das medidas preventivas e monitorização das reações de hipersensibilidade, vide item 5 – *Advertências e Precauções*. Após a ocorrência de uma reação de hipersensibilidade, deve considerar-se um tratamento prévio apropriado de acordo com o nível de cuidados (ver item 5 – *Advertências e Precauções*).

Pacientes com deficiência de LAL rapidamente progressiva que se apresenta nos primeiros 6 meses de vida

A dose inicial recomendada em lactentes (< 6 meses de idade) que apresentam deficiência de LAL rapidamente progressiva é de 1 mg/kg ou 3 mg/kg administrado como infusão intravenosa (IV) uma vez por semana dependendo do quadro clínico do paciente.

Os escalonamentos de dose devem ser considerados com base na resposta subótima aos critérios clínicos e bioquímicos incluindo, por exemplo, crescimento deficiente (especialmente a circunferência do braço - CB), deterioração dos marcadores bioquímicos (por exemplo, transaminases hepáticas, ferritina, proteína C reativa e parâmetros de coagulação), organomegalia persistente ou agravada, aumento da frequência de infecções intercorrentes e agravamento persistente de outros sintomas (por exemplo, sintomas gastrintestinais).

- um aumento da dose para 3 mg/kg deve ser considerado no caso de resposta clínica subótima;
- deve ser considerado um novo aumento da dose até 5 mg/kg em caso de resposta clínica subótima persistente.

Ajustes de dose adicionais, como uma redução da dose ou uma extensão do intervalo entre as doses, podem ser feitos individualmente com base no alcance e manutenção dos objetivos terapêuticos. Os estudos clínicos avaliaram doses variando de 0,35 a 5 mg/kg uma vez por semana, com um paciente recebendo uma dose maior de 7,5 mg/kg uma vez por semana. Doses superiores a 7,5 mg/kg não foram estudadas.

Pacientes pediátricos e adultos com deficiência de LAL

A dose recomendada em crianças e adultos com deficiência de LAL é de 1 mg/kg administrado como uma infusão IV uma vez a cada duas semanas. O aumento da dose para 3 mg/kg uma vez a cada duas semanas deve ser considerado com base na resposta subótima aos critérios clínicos e bioquímicos incluindo, por exemplo, crescimento deficiente persistente ou deterioração de marcadores bioquímicos [por exemplo, parâmetros de lesão hepática (ALT, AST), parâmetros do metabolismo lipídico (CT, LDL-c, HDL-c, TG), organomegalia persistente ou agravada e piora persistente de outros sintomas (por exemplo, sintomas gastrintestinais)].

Populações especiais

Comprometimento renal ou hepático

Não se recomenda o ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal ou hepático com base no atual conhecimento da farmacocinética e da farmacodinâmica da alfassebelipase. Ver item 3.2 – *Propriedades farmacocinéticas*.

População pediátrica

A administração de Kanuma[®] em lactentes com insuficiência multiorgânica confirmada deve ficar ao critério do médico.

Oitenta e oito dos 125 pacientes (70%) que receberam Kanuma[®] durante os estudos clínicos estavam na faixa etária pediátrica e adolescente (1 mês a 18 anos) no momento da primeira dose. Os dados atualmente disponíveis são descritos nas seções 9. Reações Adversas e 3.1. Propriedades farmacodinâmicas.

Pacientes com excesso de peso

A segurança e a eficácia de Kanuma[®] (alfassebelipase) em pacientes com excesso de peso não foram totalmente estabelecidas, não se podendo portanto recomendar regimes posológicos alternativos para estes pacientes.

População idosa (≥ 65 anos)

A segurança e a eficácia de Kanuma[®] em pacientes com mais de 65 anos não foram estabelecidas, não se podendo recomendar regimes posológicos alternativos para estes pacientes. Ver item 3.1 – *Propriedades farmacodinâmicas*.

Modo de administração

Kanuma[®] destina-se apenas a utilização intravenosa.

O volume total da infusão deve ser administrado ao longo de aproximadamente 2 horas. Poderá considerar-se uma infusão de 1 hora para pacientes que recebem dose de 1mg/kg depois de estabelecida a tolerabilidade do paciente. O período de infusão poderá ser prolongado no caso de aumento progressivo da dose.

Kanuma[®] deve ser administrado através de um filtro de 0,2 μm (ver item “*precauções especiais de eliminação e manuseio*”).

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver item “*precauções especiais de eliminação e manuseio*”.

Precauções especiais de eliminação e manuseio

Cada frasco para injetáveis de Kanuma[®] destina-se a uma única utilização. Kanuma[®] deve ser diluído com solução para infusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), utilizando técnica asséptica.

A solução diluída deve ser administrada aos pacientes utilizando um equipo de infusão de baixa ligação às proteínas equipado com um filtro de 0,2 μm em linha de baixa ligação às proteínas, com uma área de superfície superior a 4,5 cm^2 conforme disponível para evitar a oclusão do filtro.

Preparação da infusão de alfassebelipase

Kanuma[®] deve ser preparado e utilizado de acordo com os seguintes passos. Deve utilizar-se uma técnica asséptica.

- a. O número de frascos a ser diluído para infusão deve ser determinado com base no peso do paciente e na dose prescrita.
- b. Recomenda-se aguardar que os frascos para injetáveis de Kanuma[®] atinjam uma temperatura entre 15 °C e 25 °C antes da reconstituição para minimizar o potencial de formação de partículas da proteína alfassebelipase na solução. Os frascos para injetáveis não devem ficar fora de refrigeração por mais de 24 horas antes da diluição para infusão. Os frascos para injetáveis não devem ser congelados, aquecidos ou colocados no microondas e devem ser protegidos da luz.

- c. Os frascos para injetáveis não devem ser agitados. Antes da diluição, a solução nos frascos para injetáveis deve ser inspecionada visualmente; a solução deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente colorida (amarela). Devido à natureza proteica do produto, poderão encontrar-se partículas ligeiras (por exemplo, fibras translúcidas finas) na solução contida nos frascos para injetáveis, o que é aceitável para utilização.
- d. Não utilizar o produto se a solução estiver turva ou se contiver partículas estranhas.
- e. Até 10 ml de solução devem ser retirados lentamente de cada frasco para injetáveis e diluídos com solução para infusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Ver Tabela 4 para os volumes totais de infusão recomendados por intervalo de peso. A solução deve ser cuidadosamente misturada e não deve ser agitada.

Tabela 4: Volumes de infusão recomendados*

Intervalo de peso (kg)	Dose 1 mg/kg	Dose 3 mg/kg*	Dose 5 mg/kg**
	Volume total da infusão (mL)	Volume total da infusão (mL)	Volume total da infusão (mL)
1-2,9	4	8	12
3-5,9	6	12	20
6-10,9	10	25	50
11-24,9	25	50	150
25-49,9	50	100	250
50-99,9	100	250	500
100-120,9	250	500	600

* O volume de infusão deve basear-se na dose prescrita e deve ser preparado até uma concentração final de alfassebelipase de 0,1-1,5 mg/ml.

** Para pacientes com deficiência de LAL que se apresentem nos primeiros 6 meses de vida e que não atinjam uma resposta clínica ideal com uma dose de 3 mg/kg

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao Kanuma[®] em 125 pacientes que receberam Kanuma[®] em doses variando de 0,35 mg/kg uma vez a cada duas semanas a 7,5 mg/kg uma vez por semana em estudos clínicos (ver seção Seção 2. Resultados de Eficácia), com uma duração de tratamento de 0,03 a 60,48 meses (5,04 anos). Os pacientes tinham entre 0,5 mês e 59 anos (70% tinham < 18 anos) no momento do primeiro tratamento com Kanuma[®], e incluíam 68 homens e 57 mulheres. Em lactentes, a segurança de Kanuma[®] foi avaliada em um estudo de fase 2/3 aberto, de braço único (Estudo LAL CL03; doses de 0,35, 1, 3 e 5 mg/kg uma vez por semana) e em estudo de fase 2 aberto (estudo LAL-CL08; dose inicial de 1 mg/kg uma vez por semana com escalonamentos potenciais de dose sequencial para 3 mg/kg uma vez por semana, 5 mg/kg uma vez por semana e 7,5 mg/kg uma vez por semana). Em crianças e adultos, a segurança de Kanuma[®] foi avaliada em um estudo de Fase 3 randomizado,

controlado por placebo (Estudo LAL CL02; doses de 1 e 3 mg/kg uma vez a cada duas semanas); um estudo de fase 2 aberto, com um braço, em adultos (LAL-CL01/LAL-CL04; dosagem de 0,35, 1 e 3 mg/kg uma vez por semana por 4 semanas, seguida por um período em que os pacientes estavam sem tratamento com Kanuma® antes de entrar em um período de extensão durante o qual os pacientes retomaram a dosagem anterior por mais 4 semanas e depois passou para um regime de 1 ou 3 mg/kg uma vez a cada duas semanas) e um estudo de fase 2 aberto, em crianças e adultos (≥ 8 meses) (LAL-CL06; dose 1 mg/kg uma vez a cada duas semanas com possível aumento da dose até 3 mg / kg uma vez por semana para progressão clínica).

No geral, 102/106 (96,2%) crianças e pacientes adultos receberam alfassebelipase em um regime posológico de 1 mg/kg uma vez a cada duas semanas, com uma duração mediana de exposição de 33.199 meses (5,98, 59,14 meses). A maioria destes 102 pacientes era do Estudo LAL-CL02 (66/102, 64,7%). A duração mediana da exposição para os 19 bebês incluídos nos ensaios clínicos foi de 35.614 meses (0,03; 60,19 meses). A maioria (17/19, 89,5%) das crianças recebeu alfassebelipase em um regime posológico de 1 mg/kg uma vez por semana. As reações adversas mais graves, manifestadas por 4% dos pacientes nos estudos clínicos, foram sinais e sintomas consistentes com anafilaxia. Os sinais e sintomas incluíram desconforto no peito, hiperemia conjuntival, dispneia, hiperemia, edema palpebral, dificuldade respiratória grave, taquicardia, taquipneia, irritabilidade, rubor, prurido, urticária, rinorreia, estridor, hipóxia, palidez e diarreia.

Lista de reações adversas

Os dados constantes da Tabela 5 descrevem reações adversas notificadas em lactentes que receberam Kanuma® nos estudos clínicos. Os dados constantes da Tabela 6 descrevem reações adversas notificadas em crianças e adultos que receberam alfassebelipase nos estudos clínicos. As reações adversas ao medicamento são indicadas por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Devido à pequena população de pacientes, uma reação adversa notificada em 2 ou mais pacientes é classificada como comum (crianças e adultos) ou muito comum (lactentes).

Tabela 5: Reações adversas notificadas em lactentes^c que receberam Kanuma® (n = 19 pacientes)

Classe de sistemas de órgãos da MedDRA	Frequência^a	Termo preferencial MedDRA
Distúrbios do sistema imune	Muito frequentes	Hipersensibilidade ^a Reação anafilática ^b
Distúrbios oculares	Muito frequente	Edema palpebral
Distúrbios Cardíacos	Muito frequente	Taquicardia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito frequente	Dificuldade respiratória
Distúrbios gastrintestinais	Muito frequentes	Diarreia, vômitos
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular
Distúrbios gerais e no local de administração	Muito frequentes	Hipertermia e pirexia

Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Temperatura corporal aumentada, saturação de oxigênio diminuída, pressão arterial aumentada, frequência cardíaca aumentada, frequência respiratória aumentada, anticorpo específico ao medicamento presente
--------------------------------------	------------------	---

a Pode incluir: irritabilidade, agitação, vômito, urticária, eczema, prurido, palidez e hipersensibilidade ao medicamento

b Ocorreu em 3 pacientes lactentes tratados nos estudos clínicos. Com base no termo preferido "reação anafilática" e aplicação dos critérios de Sampson para identificar sinais / sintomas consistentes com a anafilaxia.

Tabela 6: Reações adversas notificadas em crianças e adultos^d que receberam Kanuma[®] (n = 106 pacientes)

Classe de sistemas de órgãos da MedDRA	Frequência	Termo preferencial MedDRA
Distúrbios do sistema imune	Muito Frequentes	Hipersensibilidade ^a
	Frequentes	Reação anafilática ^b
Distúrbios do sistema nervoso	Muito Frequentes	Tonturas
Distúrbios Cardíacos	Frequentes	Taquicardia
Distúrbios Vasculares	Frequentes	Hiperemia, hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Frequentes	Dispneia
Distúrbios gastrintestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, diarreia
	Frequentes	Distensão abdominal
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea(erupção cutânea papular)
Distúrbios gerais e no local de administração	Muito frequentes	Fadiga, pirexia
	Frequentes	Desconforto no peito, , reação no local da infusão ^c
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Temperatura corporal aumentada

a Pode incluir: calafrios, eczema, edema da laringe, náusea, prurido, urticária

b Ocorreu em 2 pacientes tratados em ensaios clínicos. Com base no termo preferido "reação anafilática" e aplicação dos critérios de Sampson para identificar sinais / sintomas consistentes com anafilaxia

c Inclui: extravasamento no local da infusão, dor no local da infusão e urticária no local da infusão

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

Cinco de 125 (4%) pacientes tratados com Kanuma[®], manifestaram sinais e sintomas graves consistentes com anafilaxia a Kanuma[®]. Ocorreu anafilaxia durante a infusão até 1 ano após o início do tratamento.

Em estudos clínicos, 59 de 125 (47%) pacientes tratados com Kanuma[®], incluindo 13 de 19 (68%) lactentes e 46 de 106 (43%) crianças e adultos, manifestaram pelo menos uma reação de hipersensibilidade (selecionados usando um conjunto validado e pré-determinado de termos agrupados para identificar possíveis reações de hipersensibilidade). Sinais e sintomas consistentes com uma reação de hipersensibilidade ou que poderiam estar relacionados com a mesma que ocorreram em dois ou mais pacientes incluíram mas não se limitam a dor abdominal, agitação, broncoespasmo, arrepios, diarreia, edema palpebral, eczema, edema facial, hipertensão, irritabilidade, edema da laringe, inchaço dos lábios, náuseas, edema, palidez, prurido, piroxia/temperatura corporal aumentada, erupção cutânea, taquicardia, urticária e vômitos. A maioria das reações ocorreu durante ou dentro de 4 horas da conclusão da infusão.

Hiperlipidemia transitória

Consistente com o seu mecanismo de ação conhecido, foram observados aumentos assintomáticos do colesterol e dos triglicéridos circulantes após o início do tratamento. Estes aumentos ocorreram em geral dentro das primeiras 2 a 4 semanas e melhoraram dentro de mais 8 semanas de tratamento.

Imunogenicidade

Existe um potencial para imunogenicidade.

Entre os 125 pacientes com deficiência de LAL recrutados nos estudos clínicos, 19/125 (15,0%) dos pacientes apresentaram resultado positivo para anticorpos antidrogas (ADAs) em algum momento após o início do tratamento com Kanuma[®]. Entre os 19 pacientes, 11 (58%) também apresentaram a presença de atividade inibidora de anticorpos (NABs) em algum momento pós-linha de base.

No geral, não há uma relação clara entre o desenvolvimento de ADAs / NABs e reações de hipersensibilidade associadas ou resposta clínica subótima. Em estudos clínicos, 3 pacientes homozigotos com deleção afetando ambos os alelos dos genes Lipase A, ácido lisossômico (LIPA) e colesterol 25-hidroxiase desenvolveram atividade inibidora de anticorpos associada a uma resposta subótima (consulte a Seção 5. Advertências e Precauções). Esses pacientes foram submetidos à terapia imunomodulatória isoladamente ou em combinação com o transplante de células-tronco hematopoiéticas ou transplante de medula óssea, resultando em melhor resposta clínica ao Kanuma[®].

Atenção: este produto 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. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nos estudos clínicos, as doses de alfassebelipase foram exploradas até 7,5 mg/kg uma vez por semana, desta forma não são conhecidos sinais ou sintomas acima dessa dose. Para o controle das reações adversas, ver itens 5 – *Advertências e Precauções* e 9 – *Reações Adversas*.

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

11. DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.9811.0003

Farm. Resp.: Luciana Maciel Zuicker Maziero, CRF-SP nº 24212

Fabricado por:

Patheon Italia S.p.A., Ferentino, Itália

Baxter Oncology GmbH - Halle/Westfalen - Alemanha.

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company, Athlone, Irlanda

Embalado por (embalagem secundária):

Almac Pharma Services Ltd, Craigavon, Reino Unido

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company, Dublin, Irlanda

Registrado por:

Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de
Administração de Vendas Ltda

Rodovia Coronel Polícia Militar Nelson Tranchesi, 740, Bloco 300, Galpão 17/23 - Sala 26,
Bairro Itaquí, Itapeví/SP

CEP 06696-110

CNPJ 10.284.284/0001-49

Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800 7725007

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 31/05/2022



ALEXION

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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 ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações ²³ relacionadas
18/10/2017	2122019171	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2016	2335947/16-3	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	16/10/2017	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
18/12/2017	2295138/17-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2017	2256414/17-4	PRODUTO BIOLÓGICO- Inclusão de Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	02/02/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 ML
27/02/2020	0594381207	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 ML

27/10/2020	3744753200	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 ML
14/07/2021	2738734219	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2021	2550850/21-1	7162 - AFE - Alteração - Medicamentos E Insumos Farmacêuticos - Importadora - Endereço Matriz	05/07/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 ML
26/10/2021	4225788211	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2020 08/07/2020	2194610/20-8 2194475/20-0	1921- Produto biológico - inclusão do local de fabricação do produto a Granel 1923 produto biológico - inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	27/09/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 M

29/04/2022	2629978222	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2020	1 6 7 8 6 1 0/20-6	1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA	14/03/2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICA S FARMACOLÓGICA S 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODEME CAUSAR?	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 M
31/05/2022	4236605228	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 10 ML