



**BULA  
DO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**KANUMA<sup>®</sup>  
alfassebelipase**

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

**Solução para Diluição para Infusão**

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

# KANUMA<sup>®</sup>

## alfassebelipase

### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

#### APRESENTAÇÃO:

Kanuma<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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 com deficiência de LAL com falha no crescimento ou outros indícios de doença rapidamente progressiva antes dos 6 meses de idade. Os pacientes apresentavam também doença hepática

rapidamente progressiva e hepatoesplenomegalia grave. A faixa etária para admissão no estudo era de 1-6 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. Foi permitido um aumento adicional progressivo da dose para 5 mg/kg uma vez por semana.

A eficácia foi avaliada comparando a experiência de sobrevivida de pacientes tratados com Kanuma<sup>®</sup> que sobreviveram por mais de 12 meses de idade no 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<sup>®</sup> sobreviveram mais de 12 meses (67% de sobrevivência aos 12 meses, IC 95%: 30% a 93%). Com o tratamento continuado por mais de 12 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<sup>®</sup> em doses até 1 mg/kg uma vez por semana resultou em melhorias dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) e aumento de peso nas primeiras semanas de tratamento. Da linha basal até à semana 48, as reduções médias de ALT e AST foram -34,0 U/l e -44,5 U/l, respetivamente. O aumento progressivo da dose para 3 mg/kg uma vez por semana foi associado a melhorias adicionais no aumento de peso, linfadenopatia e albumina sérica. Da linha basal até à semana 48, o percentil de peso médio para a idade melhorou de 12,74% para 29,83% e os níveis médios de albumina sérica aumentaram de 26,7 g/l para 38,7 g/l.

Um lactente foi tratado com 5 mg/kg uma vez por semana no LAL-CL03; não foram notificadas reações adversas novas com esta dose. Na ausência de mais dados clínicos, esta dose não é recomendada.

#### *Crianças e adultos com deficiência de LAL*

O LAL-CL02 foi um estudo multicêntrico, duplo cego e controlado por placebo em 66 crianças e adultos com deficiência de LAL. Os pacientes foram aleatorizados para receberem Kanuma<sup>®</sup> 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 faixa etária no momento da randomização era dos 4 aos 58 anos de idade (71% tinham < 18 anos de idade). Para a admissão no estudo, os pacientes tinham de 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 lípidos. 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.

Foram avaliados os seguintes parâmetros de avaliação final: 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) e melhoria 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 3. A redução absoluta do nível médio de ALT foi de -57,9 U/l (-53%) no grupo tratado com alfassebelipase e -6,7 U/l (-6%) no grupo de placebo.

**Tabela 3: Parâmetros de avaliação final primários e secundários de eficácia no LAL-CL02**

Parâmetro de avaliação final	Kanuma® (n=36)	Placebo (n=30)	Valor de P <sup>d</sup>
<b>Parâmetro de avaliação primário final</b>			
Normalização de ALT <sup>a</sup>	31%	7%	0,0271
<b>Parâmetros de avaliação secundários final</b>			
Colesterol LDL, alteração percentual média em relação à linha basal	-28%	-6%	< 0,0001
Colesterol não HDL, alteração percentual média em relação à linha basal	-28%	-7%	< 0,0001
Normalização de AST <sup>b</sup>	42%	3%	0,0003
Triglicérides, alteração percentual média em relação à linha basal	-25%	-11%	0,0375
Colesterol HDL, alteração percentual média em relação à linha basal	20%	-0,3%	< 0,0001
Teor de gordura no fígado <sup>c</sup> , alteração percentual média em relação à linha basal	-32%	-4%	< 0,0001

a Proporção de pacientes que atingiram a normalização definida como 34 ou 43 U/l, em função da idade e do sexo.

b Proporção de pacientes que atingiram a normalização definida como 34-59 U/l, em função da idade e do sexo. Avaliada em pacientes com valores anormais na linha basal (n=36 para o Kanuma®; n=29 para o placebo).

c Avaliado em pacientes com avaliações efetuadas por MEGE-MRI (n=32 para o Kanuma®; n=25 para o placebo).

d Os valores de P são do teste exato de Fisher para os parâmetros de avaliação final de normalização e do teste de soma de postos Wilcoxon para todos os outros parâmetros de avaliação final.

Estiveram disponíveis biópsias de fígado 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 ≥ 5% de redução) medida por morfometria em comparação com 40% (4/10) dos pacientes a receber placebo. Esta diferença não foi estatisticamente significativa.

#### *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 e observaram-se melhorias adicionais nos parâmetros dos lípidos incluindo os níveis de colesterol LDL e de colesterol HDL. Quatro (4) de 65 pacientes no período aberto tiveram um aumento progressivo da dose para 3 mg/kg uma vez de duas em duas semanas com base na resposta clínica.

Os pacientes que receberam placebo apresentaram níveis séricos persistentemente elevados de transaminases e níveis séricos anormais de lípidos 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 melhorias rápidas nos níveis de ALT e nos parâmetros dos lípidos incluindo os níveis de colesterol LDL e de colesterol HDL.

Num estudo aberto separado (LAL-CL01/LAL-CL04) em pacientes adultos com deficiência de LAL, as melhorias nos níveis séricos de transaminases e lípidos foram sustentadas durante o período de tratamento de 104 semanas.

#### *População pediátrica*

Cinquenta e seis de 84 pacientes (67%) que receberam alfasebelipase durante os estudos clínicos (LAL-CL01/LAL-CL04, LAL-CL02 e LAL-CL03) pertenciam à faixa etária pediátrica e adolescente (1 mês até 18 anos de idade).

### **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. 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 LDL e os triglicérides elevados e o HDL 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.

#### 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.

### 3.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Crianças e adultos

A farmacocinética da alfassebelipase em crianças e adultos foi determinada utilizando uma análise farmacocinética da população de 65 pacientes com deficiência de LAL que receberam infusões intravenosas de Kanuma® a 1 mg/kg uma vez de duas em duas semanas no LAL-CL02. Vinte e quatro pacientes tinham idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos, 23 tinham idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos, e 18 tinham idade  $\geq 18$  anos (Tabela 4). Com base numa análise não compartimental de dados de adultos (LAL-CL01/LAL-CL-04), a farmacocinética da alfassebelipase 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. Não se observou 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 4: Parâmetros farmacocinéticos médios da população**

Parâmetro farmacocinético	Estudo LAL-CL02 – Crianças e adultos 1 mg/kg uma vez de duas em duas semanas					
	4-11 anos de idade n=24		12-17 anos de idade n=23		$\geq 18$ anos de idade n=18	
	Semana 0	Semana 22*	Semana 0	Semana 22*	Semana 0	Semana 22*
AUC <sub>ss</sub> (ng·h/ml)	1133,8	941,6	1436,4	1453,6	1989,3	1861,0
C <sub>max</sub> (ng/ml)	571,7	489,6	736,4	783,6	1076,9	957,0
T <sub>max</sub> (h)	1,2	1,3	1,2	1,1	1,4	1,3
CL (l/h)	28,8	31,1	35,1	37,4	36,4	38,2
V <sub>c</sub> (l)	3,3	3,6	5,0	5,4	5,5	5,3
T <sub>1/2</sub> (h)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

\* Semana 22 para os pacientes a receber placebo reinicializada para Semana 0, isto é, primeira semana de tratamento ativo.

AUC<sub>ss</sub> = Área sob a curva de concentração plasmática-tempo em estado estacionário

C<sub>max</sub> = Concentração máxima

T<sub>max</sub> = Tempo até à concentração máxima

CL = Depuração

V<sub>c</sub> = Volume central de distribuição

T<sub>1/2</sub> = Semivida

#### Lactentes (< 6 meses de idade)

No LAL-CL03, a alfassebelipase foi eliminada da circulação sistêmica com um T<sub>1/2</sub> mediana de 0,1 h (intervalo: 0,1-0,2) à dose de 3 mg/kg uma vez por semana (n = 4). A diferença em exposições à alfassebelipase entre os grupos que receberam 0,35 mg/kg e 3 mg/kg uma vez por semana foi mais do que proporcional à dose, com um aumento de 8,6 vezes da dose, resultando num aumento de 9,6 vezes da exposição para a AUC e um aumento de 10,0 vezes para a C<sub>max</sub>.

#### Linearidade/não linearidade

Com base nestes dados, a farmacocinética da alfassebelipase 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 alfassebelipase, constatou-se que a idade, o peso corporal e o sexo não tinham uma influência significativa na CL e no  $V_c$  da alfassebelipase. A alfassebelipase não foi investigada em pacientes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos ou em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos.

As informações sobre a farmacocinética da alfassebelipase 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. Para os pacientes com comprometimento hepático grave existe falta de dados.

A eliminação renal da alfassebelipase é considerada uma via menor para a depuração. Para os pacientes com comprometimento renal existe falta de dados.

As informações sobre o impacto de anticorpos antifármaco na farmacocinética da alfassebelipase são limitadas.

## **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 anafilaxia

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, em pacientes tratados com alfassebelipase. Por conseguinte, deverá estar prontamente disponível o apoio clínico adequado ao administrar alfassebelipase. Se ocorrerem reações graves, 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 grave.

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. Para os pacientes que tenham tido reações alérgicas durante a infusão, deverá agir-se com prudência no momento da readministração. 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 subsequentes nos casos em que foi necessário tratamento sintomático.



Em casos de reações graves à infusão e em casos de falta ou perda de efeito, os pacientes devem fazer análises quanto à presença de anticorpos.

Este medicamento poderá conter vestígios de proteínas de ovo. Os pacientes com alergias conhecidas ao ovo foram excluídos dos estudos clínicos.

#### 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

Os dados sobre a utilização de alfassebelipase em mulheres grávidas é inexistente. 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 alfassebelipase durante a gravidez.

#### Amamentação

Não existem dados de estudos sobre mulheres em amamentação. Desconhece-se se a alfassebelipase é excretada no leite humano. O médico deve avaliar a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com alfassebelipase 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 alfassebelipase na fertilidade. Os estudos em animais não revelam indícios de fertilidade comprometida.

#### Capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Kanuma<sup>®</sup> sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezíveis.

#### 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.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**



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

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

Mantenha Kanuma<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> deve ser supervisionado por um profissional de saúde habilitado. Kanuma<sup>®</sup> 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*).

*Lactentes (< 6 meses de idade)*

A dose inicial recomendada em lactentes (< 6 meses de idade) que apresentam deficiência de LAL rapidamente progressiva é de 1 mg/kg administrado como infusão intravenosa uma vez por semana. Deve considerar-se o aumento progressivo da dose para 3 mg/kg uma vez por semana com base na resposta clínica.

#### *Crianças e adultos*

A dose recomendada em crianças e adultos que, antes dos 6 meses de idade, não haviam apresentado deficiência de LAL rapidamente progressiva, é de 1 mg/kg administrado como infusão intravenosa uma vez a cada duas semanas.

#### 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 alfasebelipase. Ver item 3.2 – *Propriedades farmacocinéticas*.

##### *População pediátrica*

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

##### *Pacientes com excesso de peso*

A segurança e a eficácia de Kanuma<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 depois de estabelecida a tolerabilidade do paciente. O período de infusão poderá ser prolongado no caso de aumento progressivo da dose.

Kanuma<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> destina-se a uma única utilização. Kanuma<sup>®</sup> 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<sup>2</sup> conforme disponível para evitar a oclusão do filtro.

#### Preparação da infusão de alfassebelipase

Kanuma<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 5 para os volumes totais de infusão recomendados por intervalo de peso. A solução deve ser cuidadosamente misturada e não deve ser agitada.

**Tabela 5: Volumes de infusão recomendados (1 mg/kg de dose)\***

<b>Intervalo de peso (kg)</b>	<b>Volume total de infusão (ml)</b>
1-10	10
11-24	25
25-49	50
50-99	100
100-120	250

\* 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.

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves, manifestadas por 3% dos pacientes em estudos clínicos, foram sinais e sintomas consistentes com anafilaxia. Os sinais e sintomas incluíram desconforto no peito, injeção conjuntival, dispneia, erupção cutânea generalizada e pruriginosa, hiperemia, edema palpebral ligeiro, rinorreia, sofrimento respiratório grave, taquicardia, taquipneia e urticária.

### Lista de reações adversas

Os dados constantes da Tabela 1 descrevem reações adversas notificadas em lactentes que receberam Kanuma® em estudos clínicos em doses até 3 mg/kg por semana. Os dados constantes da Tabela 2 descrevem reações adversas notificadas em crianças e adultos que receberam alfassebelipase em estudos clínicos numa dose de 1 mg/kg uma vez de duas em duas semanas.

As reações adversas 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). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1: Reações adversas notificadas em lactentes<sup>c</sup> que receberam Kanuma®**

Classe de sistemas de órgãos da MedDRA	Frequência <sup>a</sup>	Termo preferencial MedDRA
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes	Edema palpebral
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Agitação <sup>b</sup> , irritabilidade <sup>b</sup>
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Hipotonia
Cardiopatias	Muito frequentes	Taquicardia <sup>b</sup>
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão, palidez <sup>b</sup>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Sofrimento respiratório, sibilo, tosse, rinite, congestão nasal, espirros
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, doença de refluxo gastroesofágico, esforços para vomitar, vômitos <sup>b</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Urticária <sup>b</sup> , erupção cutânea <sup>b</sup> , eczema <sup>b</sup> , prurido, erupção cutânea maculopapulosa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Arrepios, hipertermia, pirexia <sup>b</sup> , edema
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Temperatura corporal aumentada, saturação de oxigénio diminuída, tensão arterial aumentada, frequência cardíaca aumentada, frequência respiratória aumentada

a Muito frequentes = Notificadas em  $\geq 1$  paciente a receber Kanuma®

b Notificadas em  $\geq 2$  pacientes a receber Kanuma®

c Idade na primeira dose: 1 a 6 meses

**Tabela 2: Reações adversas notificadas em crianças e adultos<sup>d</sup> que receberam Kanuma<sup>®</sup>**

Classe de sistemas de órgãos da MedDRA	Frequência <sup>a</sup>	Termo preferencial MedDRA
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção das vias urinárias
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Reação anafilática, edema palpebral
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipercolesterolemia transitória, hipertrigliceridemia transitória
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Ansiedade <sup>c</sup> , insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas
Cardiopatias	Frequentes	Taquicardia
Vasculopatias	Frequentes	Hiperemia <sup>e</sup> , hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Edema da laringe <sup>e</sup> , dispneia <sup>b,c,e</sup>
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia <sup>b,e</sup> , dor abdominal <sup>b,e</sup> , distensão abdominal, náuseas <sup>b,e</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Urticária, erupção cutânea <sup>c,e</sup> (incluindo erupção papulosa e erupção pruriginosa), prurido <sup>c</sup> , eczema <sup>e</sup>
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Menorragia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Arrepios, desconforto no peito <sup>c,e</sup> , edema, fadiga, induração no local da infusão, pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Temperatura corporal aumentada <sup>b,c</sup>
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Reação relacionada com a infusão <sup>c</sup>

a Frequentes = Notificadas em  $\geq 1$  pacientes que receberam Kanuma<sup>®</sup>

b Notificadas com a mesma frequência em pacientes que receberam Kanuma<sup>®</sup> ou placebo ou com mais frequência em pacientes que receberam placebo durante o período de duplo cego do estudo LAL-CL02

c Notificadas como parte de uma reação adversa num único paciente que recebeu Kanuma<sup>®</sup> no estudo LAL-CL02

d Idade na primeira dose: 4 aos 58 anos

e Notificadas em  $\geq 2$  pacientes a receber Kanuma<sup>®</sup>

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Hipersensibilidade*

Três de 106 (3%) pacientes tratados com Kanuma<sup>®</sup>, incluindo 1 de 14 (7%) lactentes e 2 de 92 (2%) crianças e adultos, em estudos clínicos manifestaram sinais e sintomas consistentes com anafilaxia. Ocorreu anafilaxia durante a infusão até 1 ano após o início do tratamento. Em estudos clínicos, 21 de 106 (20%) pacientes tratados com Kanuma<sup>®</sup>, incluindo 9 de 14 (64%) lactentes e 12 de 92 (13%) crianças e adultos, manifestaram sinais e sintomas consistentes com uma reação de hipersensibilidade ou que poderiam estar relacionados com a mesma. Estes sinais e sintomas notificados que ocorreram em dois ou mais pacientes

incluíram dor abdominal, agitação, arrepios, diarreia, eczema, hipertensão, irritabilidade, edema da laringe, náuseas, edema, palidez, prurido, pirexia/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*

Os pacientes desenvolveram anticorpos antifármaco (AAF) à alfassebelipase. Com base nos dados limitados atualmente disponíveis, o desenvolvimento de AAF parece ocorrer com mais frequência nos lactentes.

No estudo LAL-CL03, 4 de 7 lactentes avaliáveis (57%) desenvolveram AAF durante o tratamento com Kanuma<sup>®</sup>. Na altura da positividade inicial dos AAF, 3 pacientes receberam uma dose de 1 mg/kg uma vez por semana e 1 paciente recebeu uma dose de 3 mg/kg uma vez por semana. A maioria dos pacientes que desenvolveram AAF fizeram-no dentro dos primeiros 2 meses de exposição. Os títulos de AAF diminuíram para níveis indetectáveis durante o tratamento continuado em 3 dos 4 pacientes. Determinou-se que dois pacientes eram positivos aos anticorpos que inibem a atividade da enzima *in vitro* e a captação celular da enzima. Num estudo separado em lactentes, um de cinco pacientes avaliáveis desenvolveu anticorpos que inibem a atividade da enzima *in vitro* e a captação celular da enzima.

No estudo LAL-CL02, 5 de 35 crianças e adultos avaliáveis (14%), aos quais foi administrado Kanuma<sup>®</sup> durante o período de 20 semanas de duplo cego do estudo desenvolveram AAF. Todos os pacientes recebiam 1 mg/kg uma vez de duas em duas semanas. Os pacientes que desenvolveram AAF fizeram-no dentro dos primeiros 3 meses de exposição. Os títulos de AAF diminuíram para níveis indetectáveis durante o tratamento continuado em todos os pacientes. Dois pacientes foram positivos apenas num único momento de avaliação. Nenhum dos pacientes desenvolveu anticorpos que inibiram a atividade da enzima *in vitro* e um paciente desenvolveu anticorpos que inibiram a captação celular da enzima *in vitro*.

A associação entre o desenvolvimento de AAF à alfassebelipase e as reduções no efeito do tratamento ou a ocorrência de reações adversas não foi determinada.

**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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Nos estudos clínicos, as doses de alfassebelipase foram exploradas até 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.

### **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

Av. Portugal, 400 - Galpão 3A parte E sala G4 – Bairro de Itaqui

CEP 06.696-060 - Itapevi - SP

CNPJ 10.284.284/0001-49

**Serviço de Atendimento ao Cliente: 0800 7725007**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/02/2020.**





### 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 <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>22</sup>	Apresentações <sup>23</sup> 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	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial 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