

BULA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: MEPSEVII™

Denominação genérica dos princípios ativos: alfavestronidase

ADVERTÊNCIA: ANAFILAXIA

. Veja a bula na íntegra para ter as informações completas sobre as advertências

- Ocorreu anafilaxia com a administração do MEPSEVII já na primeira dose (seção 5. Anafilaxia), portanto deve haver um suporte médico profissional apropriado e prontamente disponível quando da administração de MEPSEVII.
- Observe atentamente os pacientes durante a infusão de MEPSEVII e nos 60 minutos seguintes (seção 5. Anafilaxia e seção 8. Posologia e modo de usar)
- Interrompa imediatamente a infusão de MEPSEVII se o paciente apresentar anafilaxia (seção 5. Anafilaxia e seção 8. Posologia e modo de usar)

APRESENTAÇÃO

Forma farmacêutica: Solução para Diluição para Infusão.

Via de administração: Intravenoso

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada mL do solução contém 2 mg de alfavestronidase. Cada frasco de 5 mL contém 10 mg de alfavestronidase.

Excipientes: cloreto de sódio; fosfato de sódio monobásico di-hidratado; histidina; polissorbato 80, água para injetáveis.

Volume líquido: 5 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O MEPSEVII é indicado para o tratamento de mucopolissacaridose VII (MPS VII; síndrome de Sly) em pacientes de todas as idades.

O efeito de MEPSEVII sobre as manifestações da MPS7 no sistema nervoso central ainda não foi estabelecido.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS CLÍNICOS

O programa clínico MEPSEVII incluiu 23 pacientes com MPS VII de 4 estudos clínicos, com idades entre 5 meses e 25 anos, que receberam alfavestronidase em doses de até 4 mg/kg uma vez a cada duas semanas por até 132 semanas. Dezenove pacientes tinham menos de 18 anos de idade.

Estudos 301 e 202

Em um estudo de Fase III multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, de início cego (*blind start*), cruzado (Estudo UX003-CL301, denominado Estudo 301)(1), 12 pacientes com MPS VII receberam 4 mg/kg de alfavestronidase a cada duas semanas durante 24 a 48 semanas. Os pacientes foram randomizados de maneira cega em 4 grupos: Três pacientes receberam alfavestronidase imediatamente durante 48 semanas (Grupo A), 3 pacientes receberam placebo durante 8 semanas e, depois, alfavestronidase durante 40 semanas (Grupo B), 3 pacientes receberam placebo durante 16 semanas e, depois, alfavestronidase durante 32 semanas (Grupo C) e 3 pacientes receberam placebo durante 24 semanas e, depois, alfavestronidase durante 24 semanas (Grupo D). Os pacientes incluídos no Estudo 301 se qualificavam para passar ao Estudo UX003-CL202 (denominado Estudo 202) (2), um estudo de extensão aberto no qual os pacientes receberam doses adicionais de alfavestronidase a 4 mg/kg por via intravenosa a cada duas semanas por até 144 semanas.

Dos 12 pacientes incluídos no estudo, 4 eram do sexo masculino e 8 eram do sexo feminino, com idades entre 8 e 25 anos (mediana 14 anos). Nove pacientes tinham menos de 18 anos de idade. A população global extremamente pequena de pacientes com MPS VII exigiu a inclusão de todos os pacientes capazes de participar desse estudo clínico, resultando em um grupo altamente variável. Os desfechos clínicos não puderam ser avaliados em alguns pacientes devido à extensão da doença, idade ou nível de cognição (23 de 72 avaliações [~32%] em 6 domínios para 12 pacientes não foram avaliáveis no início do estudo).

O desfecho primário foi a redução da porcentagem de GAGs na excreção urinária (sulfato de dermatana, SD) antes e depois de 24 semanas de tratamento com MEPSEVII. O principal desfecho secundário foi o escore da taxa de respondedor clínico multidomínios (MDRI), consistindo em seis domínios [teste de caminhada de seis minutos (TC6M), capacidade vital forçada (CVF), flexão dos ombros, acuidade visual, teste de proficiência motora de Bruininks-Oseretsky (BOT-2), função motora grossa e fina] após 24 semanas de tratamento e escore total de fadiga medido pela Escala Multidimensional de Fadiga e Qualidade de Vida de Crianças e Adolescentes (PedsQL).

As diferenças mínimas importantes (DMIs) foram pré-especificadas para os seis domínios de MDRI mais fadiga, que são: TC6M (≥ 23 metros e alteração $\geq 10\%$ do valor de referência), CVF (5% de alteração absoluta ou 10% de alteração relativa com relação ao valor de referência na CVF% prevista), flexão dos ombros (alteração de 20 graus na amplitude de movimento de ambos os ombros), acuidade visual (3 linhas (corrigidas, ambos os olhos)), habilidade motora fina do BOT-2 (precisão motora fina: alteração de 0,72 e destreza manual: alteração de 1,47), habilidade motora grossa do BOT-2 (equilíbrio: 0,57 e velocidade de corrida e agilidade: 0,59) e fadiga (10 pontos do escore total).

Redução do uGAG

Após 24 semanas de tratamento com alfavestronidase, foi obtida uma redução altamente significativa, rápida e constante na excreção de uGAG (SD) com uma alteração na porcentagem média dos mínimos quadrados (\pm EP) de -64,82% ($\pm 2,468\%$) ($p < 0,0001$). Todos os 12 pacientes foram respondedores, com uma redução pré-especificada $\geq 50\%$ no uGAG em pelo menos uma consulta durante as primeiras 24 semanas de tratamento. Além

disso, a resposta de uGAG (% de alteração em relação à semana 0 do estudo) por grupo de tratamento mostra uma magnitude semelhante de redução no uGAG em todos os grupos após passarem para o tratamento ativo.

Taxa de respondedor clínico multidomínios (MDRI) e TC6M:

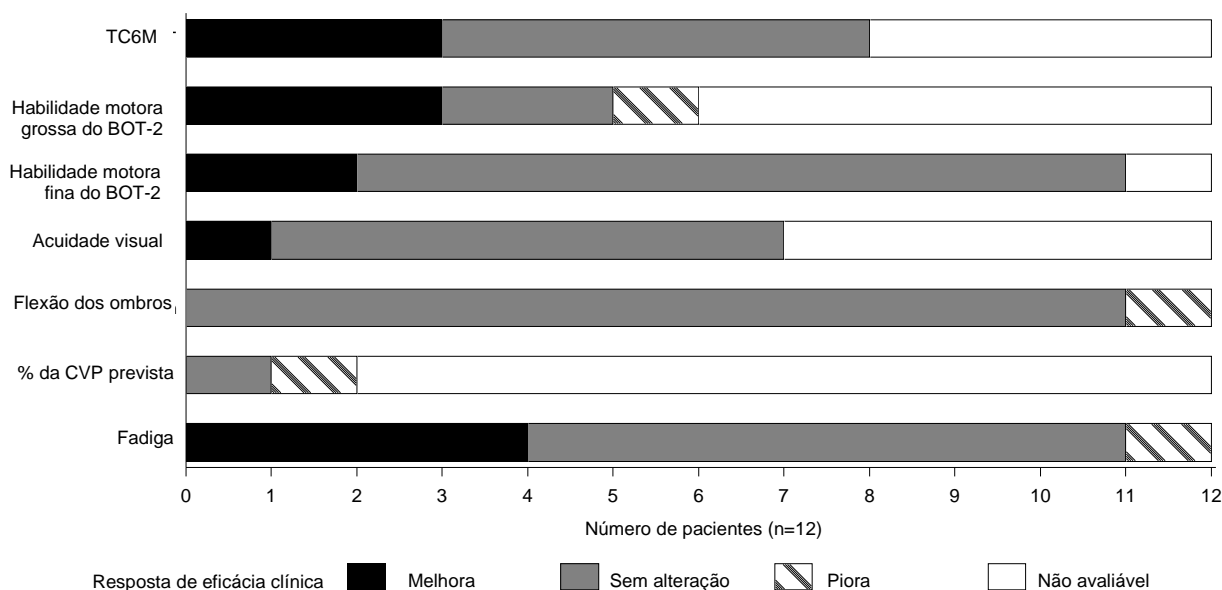
Os resultados da MDRI, análises pré-especificadas e post-hoc (6 domínios de MDRI mais domínio fadiga), foram positivos, com um aumento de +0,5 domínio ($p=0,0527$) e +0,8 domínio ($p=0,0433$) incluindo fadiga, respectivamente (teste t), indicativo de melhora clínica geral após 24 semanas de tratamento da MEPSEVII.

Para os 12 pacientes, as respostas de eficácia clínica em sete desfechos clínicos após 24 semanas de tratamento da MEPSEVII em contraposição às diferenças mínimas importantes pré-especificadas são mostradas na Figura 1.

Em relação ao TC6M, a distância aumentou do início do estudo até a semana 24 do tratamento em uma média dos mínimos quadrados ($\pm EP$) de 20,8 m ($\pm 16,75$ m) em nove pacientes que puderam ser avaliados no início do estudo e compareceram a pelo menos uma consulta após a consulta inicial. Seis pacientes tiveram resultados do TC6M na semana 24 do tratamento. Três desses seis (50%) atingiram a alteração pré-definida da DMI (alteração ≥ 23 m e $\geq 10\%$ em relação aos valores de referência) na semana 24 do tratamento e tiveram melhoras significativas e constantes na caminhada de 65 metros, 80 metros e 83 metros.

O total dos dados clínicos, tanto geral quanto individual, mostrou melhora clínica ou estabilização em um ou mais domínios para a maioria dos pacientes, apesar da variabilidade significativa dos valores de referência nas manifestações da doença e na capacidade funcional.

Figura 1. Análise de respondedores de eficácia clínica em contraposição às DMIs pré-definidas após 24 semanas do tratamento da MEPSEVII



Na ausência da semana 24 de tratamento, foi usada a semana 32 do tratamento para imputação. Na ausência da semana 32 de tratamento, foi usada a semana 16 do tratamento.

Pacientes não avaliáveis: não podem realizar o teste, com exceção da ausência de dados de TC6M após o início do estudo para 1 paciente, da $CVF_{\%prevista}$ para 1 paciente e em habilidade motora grossa do BOT-2 para 1 paciente.

Nenhum comprometimento significativo na flexão passiva dos ombros foi observado no início do estudo; a alteração observada não é considerada relevante para a progressão da MPS VII.

Outras investigações

O estudo UX003-CL201 (denominado Estudo 201) foi um estudo de exploração de dose, aberto e de braço único que incluiu três pacientes com MPS VII, com idades entre 5 anos e 25 anos. Após 120 semanas de exposição à alfavestronidase, um paciente demonstrou uma melhora de 21% na capacidade vital forçada (% CVF prevista) em relação ao início do estudo no teste de função pulmonar, além de uma melhora de 105 metros no TC6M. Outros dois pacientes com hepatosplenomegalia basal apresentaram redução no volume do fígado (24% e 53%) e no volume do baço (28% e 47%) após 36 semanas de tratamento.

O Estudo UX003-CL203 (denominado Estudo 203) é um estudo contínuo, aberto, sem controle e de braço único que incluiu oito pacientes com menos de 5 anos de idade para uma dose de 4 mg/kg de alfavestronidase a cada duas semanas durante um período de tratamento de 48 semanas e semanas adicionais durante o período de continuação opcional para avaliar a redução de GAGs na excreção urinária, velocidade de crescimento e hepatosplenomegalia.

O acesso expandido ao tratamento com MEPSEVII foi concedido a um paciente pediátrico com MPS VII que precisava de suporte ventilatório contínuo no início do tratamento e posteriormente foi capaz de tolerar 9 horas por dia sem ventilador após 164 semanas de tratamento com MEPSEVII.

Gravidez

Resumo dos riscos

Não há dados disponíveis sobre o uso de MEPSEVII em mulheres grávidas para determinar o risco de desfecho de desenvolvimento adverso associado ao medicamento. Em estudos de reprodução animal, a alfavestronidase administrada por via intravenosa a ratas e coelhas grávidas durante o período de organogênese não demonstrou toxicidade materna ou desfecho de desenvolvimento adverso em doses que causam exposição sérica materna (AUC) de até 1,6 e 10 vezes, respectivamente para ratas e coelhas, a exposição à dose humana recomendada (*consulte Dados*).

O risco histórico estimado de defeitos congênitos maiores e abortos espontâneos da população indicada é desconhecido. Todas as gestações apresentam um risco histórico de defeito congênito, perda ou outros desfechos adversos. Na população geral dos EUA, o risco histórico estimado de defeitos congênitos maiores e abortos espontâneos em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente.

Resultados em animais

Em estudos de reprodução animal, a alfavestronidase administrada por via intravenosa a ratas (uma vez por semana) e coelhas (uma vez a cada 3 dias) grávidas durante o período de organogênese não demonstrou toxicidade materna ou desfechos de desenvolvimento adverso em doses de até 20 mg/kg. A dose de 20 mg/kg em ratos e coelhos proporciona aproximadamente 1,6 e 10 vezes a exposição humana (AUC) de 57,9 h*µg/ml na dose de 4 mg/kg administrada uma vez a cada duas semanas, respectivamente.

Lactação

Resumo dos riscos

Não há dados sobre a presença de alfavestronidase em leite humano ou animal, os efeitos sobre o lactente ou sobre a produção de leite. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de MEPSEVII apresentada pela mãe e quaisquer possíveis efeitos adversos da alfavestronidase ou da condição materna subjacente sobre o lactente.

Uso geriátrico

Os estudos clínicos de MEPSEVII não incluíram pacientes com 65 anos ou mais. Não se sabe se a resposta de pacientes idosos é diferente da resposta de pacientes mais jovens.

1. A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease. Molecular genetics and metabolism. Harmatz, P, Whitley, CB, Wang, RY, Bauer, M, Song, W, Haller, C, and Kakkis, E. 2018 Mol Genet Metab. 2018 Apr;123(4):488-494. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.006. Epub 2018 Feb 12.
2. Sustained efficacy and safety of vestronidase alfa (rhGUS) enzyme replacement therapy in patients with MPS VII. Wang, Raymond et al. Mol Genet and Metab , Volume 123 , Issue 2 , S144 - S145

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo terapêutico: Outros produtos do trato alimentar e metabolismo – enzimas.

Código ATC: A16AB18 alfavestronidase.

Mecanismo de ação

Mucopolissacaridose VII é um distúrbio lisossômico caracterizado pela deficiência de beta-glicuronidase (GUS) que resulta no acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) nas células do corpo todo, causando danos multissistêmicos a tecidos e órgãos. O início precoce do tratamento pode prevenir a progressão da doença e o dano irreversível devido ao acúmulo crônico de GAGs.

A alfavestronidase é uma forma recombinante de GUS humana e destina-se a fornecer enzima GUS exógena para absorção em lisossomos celulares e subsequente catabolismo de GAGs acumulados nos tecidos afetados.

Propriedades farmacodinâmicas

Em todos os pacientes avaliados, o tratamento com MEPSEVII resultou na redução da excreção urinária de GAGs, incluindo sulfato de condroitina e sulfato de dermatana, que foi sustentada com tratamento continuado.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da alfavestronidase foi avaliada em um total de 19 pacientes com MPS VII, incluindo 15 pacientes pediátricos e 4 adultos. A exposição sérica à alfavestronidase pareceu aumentar quase proporcionalmente de 1 mg/kg (0,25 vez a dose recomendada aprovada) para 2 mg/kg (0,5 vez a dose recomendada aprovada) e 4 mg/kg (a dose recomendada). Após uma administração repetida de 4 mg/kg a cada duas semanas, a média \pm desvio padrão da concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) foi de $20,0 \pm 8,1$ $\mu\text{g/ml}$ (intervalo: 6,6 a 34,9 $\mu\text{g/ml}$), e a média \pm desvio padrão da área sob a curva concentração-tempo, do tempo zero até a última concentração mensurável (AUC_{0-t}) foi de 3440 ± 1430 $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ (intervalo: 1130 a 5820 $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$). As concentrações de alfavestronidase em pacientes pediátricos com menos de 5 anos de idade foram similares às concentrações em crianças mais velhas e adultos.

Distribuição

Após administração repetida de 4 mg/kg a cada duas semanas em pacientes com MPS VII, a média \pm desvio padrão do volume total de distribuição (V_{ss}) foi de 260 ± 130 ml/kg (intervalo: 97 a 598 ml/kg).

Eliminação

Após administração repetida de 4 mg/kg a cada duas semanas em pacientes com MPS VII, a média \pm desvio padrão da depuração total (CL) foi de $1,3 \pm 0,7$ ml/min/kg (intervalo: 0,6 a 3,3 ml/min/kg); a média \pm desvio padrão da meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) foi de 155 ± 37 minutos (intervalo: 51 a 213 minutos). A variabilidade inter e intra-sujeito (coeficiente de variação) na depuração total (CL) foi de 59% e 13%, respectivamente

Metabolismo

A alfavestronidase é uma enzima recombinante humana e, portanto, é eliminada por degradação proteolítica em pequenos peptídeos e aminoácidos.

Excreção

Não foram conduzidos estudos de excreção em seres humanos. Não se espera eliminação da alfavestronidase por excreção renal ou fecal.

Potencial imunogênico

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e da especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade para anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a sua metodologia, o manuseio das amostras, o momento da coleta das amostras, as medicações concomitantes e a doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos para alfavestronidase com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

Havia dados de imunogenicidade de 23 pacientes. Dezoito dos 23 pacientes (78%) desenvolveram anticorpos anti-alfavestronidase (ADA). Dez dos 18 (55,6%) pacientes positivos para ADA desenvolveram anticorpos neutralizantes (NAb) em pelo menos uma ocasião. Não há correlação entre o título de ADA e o desenvolvimento de NAb.

Seis pacientes sem tratamento prévio apresentaram títulos de ADA pré-existent no início do estudo. Os ADAs foram detectados em cinco desses seis pacientes pós-tratamento. Os títulos de ADA pós-tratamento foram os mesmos ou inferiores aos valores de título de ADA iniciais em dois pacientes, mas um desses dois pacientes resultou positivo para NAb. Os valores de título de ADA após o tratamento aumentaram 64 vezes em dois pacientes e 364 vezes no terceiro paciente.

A presença do título de ADA não parece afetar a redução no marcador farmacodinâmico, glicosaminoglicanos urinários (uGAGs), conforme avaliado em estudos clínicos

Toxicologia não clínica

(Carcinogênese, mutagênese, insuficiência na fertilidade)

Os dados não clínicos não revelam riscos específicos para seres humanos em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única em ratos, toxicidade de administração repetida em camundongos e macacos jovens com MPS VII ou fertilidade e desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos.

Não foram realizados estudos de desenvolvimento pré e pós-natal.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem estudos de carcinogenicidade da alfavestronidase. Com base no mecanismo de ação, não se espera que o rhGUS seja tumorigênico.

Não há dados disponíveis referentes ao efeito da alfavestronidase sobre a fertilidade humana. Estudos da alfavestronidase em animais não indicam nenhum impacto da administração do MEPSEVII na fertilidade de homens e mulheres.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NENHUMA

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anafilaxia

Foi relatada anafilaxia para MEPSEVII em 2 dos 20 pacientes no programa clínico [consulte Reações adversas (6.1)]. Essas reações ocorreram durante a infusão de MEPSEVII e foram observadas já na primeira dose de MEPSEVII administrada a um paciente. As manifestações incluíram desconforto respiratório, cianose, diminuição da saturação de oxigênio e hipotensão. Os dois pacientes com anafilaxia por MEPSEVII durante os estudos clínicos apresentaram uma ocorrência cada um e toleraram infusões subsequentes de MEPSEVII, sem recorrência.

A anafilaxia pode ser potencialmente letal. O MEPSEVII deve ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde com capacidade para lidar com anafilaxia. Os pacientes devem ser observados por 60 minutos após a administração do MEPSEVII. Se ocorrerem reações sistêmicas graves, incluindo anafilaxia, interrompa imediatamente a infusão de MEPSEVII e providencie tratamento médico apropriado. Antes da alta, informe os pacientes sobre os sinais e sintomas da anafilaxia e os instrua a procurar atendimento médico imediato se apresentarem sintomas. Considere os riscos e benefícios de readministrar MEPSEVII após anafilaxia.

Compressão da medula espinhal/cervical

A compressão da medula espinhal ou cervical é uma complicação conhecida e grave da MPS VII. Durante a terapia de reposição enzimática, pode ocorrer lesão à medula espinhal devido à melhora da mobilidade do pescoço e da coluna vertebral. Pacientes com MPS VII que estão recebendo o MEPSEVII devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de compressão da medula espinhal ou instabilidade do pescoço, incluindo dor no pescoço ou nas costas, fraqueza dos membros inferiores, alterações nos reflexos ou incontinência urinária e fecal. Deve-se procurar tratamento clínico apropriado imediatamente.

Dieta com restrição de sódio

Este produto medicinal contém 17.8 mg de sódio por frasco e é administrado em uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para infusão (consulte a seção 8 – Posologia e modo de usar). Isso deve ser levado em consideração durante a diluição do produto para pacientes com dieta restritiva de sódio ou com insuficiência cardíaca congestiva que precisem restringir o sódio e a ingestão total de água.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

O MEPSEVII não tem nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS INTERAÇÕES

Interação com outros produtos medicinais e outras formas de interação

Não foram realizados estudos sobre interações. A alfavestronidase é uma proteína humana recombinante e sua ação enzimática ocorre no interior do lisossomo; não se espera a interação com outros produtos medicinais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Não congele.

Guarde em refrigerador (2 °C–8 °C).

Validade:

Frascos fechados: 36 meses

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde na embalagem original,

Após diluição: A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por até 36 horas sob refrigeração a 2 °C–8 °C e por até 6 horas em temperatura ambiente de no máximo 25 °C (Consulte a seção 8 – Posologia e modo de usar).

Do ponto de vista da segurança microbiológica, o produto diluído deve ser usado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes da utilização são de responsabilidade do usuário, mas normalmente não devem ser superiores a 36 horas a 2 °C–8 °C, seguido de até 6 horas em temperatura ambiente de no máximo 25 °C.

Solução incolor a levemente amarela

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com o MEPSEVII deve ser supervisionado por um profissional de saúde experiente no tratamento de pacientes com MPS VII ou outros distúrbios metabólicos congênitos. A administração do MEPSEVII deve ser feita por um profissional de saúde devidamente treinado capaz de lidar com emergências clínicas.

Exclusivamente para administração intravenosa.

Posologia em Adultos e Crianças

A dose recomendada do MEPSEVII é de 4 mg/kg de peso corporal administrada por infusão intravenosa a cada duas semanas.

Para minimizar o risco de reações de hipersensibilidade, um medicamento anti-histamínico não sedativo com ou sem antipirético deve ser administrado 30 a 60 minutos antes do início da infusão (consulte a seção 5 – Advertências e precauções). A infusão deve ser evitada se o paciente tiver febre aguda ou doença respiratória na ocasião.

Método de administração

O volume total diluído da infusão deve ser administrado em aproximadamente 4 horas.

O velocidade da infusão deve ser o seguinte: na primeira hora, 2,5% do volume total será infundido, com o equilíbrio infundido nas três horas subsequentes. Qualquer espaço morto nas linhas deve ser levado em conta para garantir que 2,5% do volume total de infusão seja aplicado à corrente sanguínea do paciente durante a primeira hora de infusão. A menor velocidade de infusão utilizada a um paciente no programa de desenvolvimento clínico foi de 0,5 mL/hora durante a primeira hora.

Não lave a linha que contém MEPSEVII para evitar um *bolus* rápido de enzima infundida. Devido ao baixa velocidade de infusão, pode-se adicionar mais solução salina através de uma linha separada (piggyback ou tubo em Y) para manter um fluxo intravenoso suficiente. Após a primeira hora, a velocidade de infusão pode ser aumentado para infundir o restante da solução ao longo de 3 horas, conforme a tolerância e de acordo com as velocidades de infusão recomendadas na Tabela 1.

A velocidade de infusão pode ser reduzida, a infusão pode ser temporariamente interrompida ou descontinuada na hipótese de reações de hipersensibilidade (consulte a seção 8 – Posologia e modo de usar).

Não administre o MEPSEVII com outros produtos na linha de infusão. A compatibilidade com outros produtos não foi avaliada.

Instruções de preparo e administração:

Precauções específicas para descarte e manuseio.

Cada frasco de MEPSEVII destina-se exclusivamente para uso único. O MEPSEVII deve ser diluído com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção usando a técnica de assepsia de acordo com as etapas descritas abaixo. A solução diluída deve ser administrada aos pacientes usando um kit de infusão com baixa ligação a proteína equipado com um filtro de 0,2 micron com baixa ligação a proteína.

1. Determine o número de frascos a diluir com base no peso efetivo do paciente e na dose recomendada de 4 mg/kg, usando os seguintes cálculos (a-b):
 - a. Dose total (mg) = Peso do paciente (kg) x 4 mg/kg (dose recomendada)
 - b. Número total de frascos = Dose total (mg) dividida por 10 mg/frasco
2. Arredonde para o próximo número de frascos inteiros, remova o número necessário de frascos (consulte a Tabela 1) da geladeira e aguarde que atinjam a temperatura ambiente. Não aqueça, agite ou submeta os frascos a micro-ondas.
 - a. Volume (mL) da dose calculada = Dose total (mg) dividida pela concentração de 2 mg/mL
3. Dilua a dose calculada a 1:1 usando um volume igual de solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção para infusão intravenosa. O volume total de infusão é baseado no total de

dose e volume do MEPSEVII (consulte a tabela 1). A dose 1:1 calculada acima, diluída na solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção, deve ser acrescentada a uma nova bolsa de infusão vazia. A preparação da diluição deve ser feita à temperatura ambiente. Não lave a linha que contém MEPSEVII para evitar um *bolus* rápido de enzima infundida. Devido ao possível baixa velocidade de infusão, pode-se adicionar mais solução salina através de uma linha separada (piggyback ou tubo em Y) para manter um fluxo intravenoso suficiente, a fim de evitar coagulação ou entupimento da linha.

4. Antes de retirar o MEPSEVII do frasco, inspecione visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração. A solução MEPSEVII deve variar de incolor a levemente amarela. Não use se a solução estiver descolorida ou se houver material particulado na solução.
5. Retire lentamente o MEPSEVII do número apropriado de frascos, tomando cuidado para evitar agitação excessiva e a presença de ar ou formação de espuma. Deve-se usar uma agulha suficientemente grande (calibre 18) para minimizar as bolhas na solução.
6. Adicione lentamente o MEPSEVII à bolsa de infusão, com cuidado para evitar agitação e assegurando o contato entre os líquidos sem gerar bolhas ou turbulência.
7. Balance suavemente a bolsa de infusão para assegurar uma distribuição adequada do MEPSEVII. Não agite a solução.

Qualquer medicamento ou resíduo não utilizado deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

Tabela 1. Velocidade de infusão recomendado por peso do paciente para administração do MEPSEVII na dose recomendada de 4 mg/kg

Paciente Peso do paciente (kg)	Intervalo de dose total de MEPSEVII (mg)	Volume total de MEPSEVII (arredondado) (mL)	Número total de frascos de MEPSEVII	Volume total de infusão (infundido durante 4 horas) (mL)	Velocidade de infusão para a 1ª hora (2,5%) (mL/h)	Velocidade de infusão nas 3 horas subsequentes (97,5%/3) (mL/h)
3,5–5,9	14–23,6	10	2	20	0,5	6,5
6–8,4	24–33,6	15	3	30	0,75	9,75
8,5–10,9	34–43,6	20	4	40	1	13
11–13,4	44–53,6	25	5	50	1,25	16,25
13,5– 15,9	54–63,6	30	6	60	1,5	19,5
16–18,4	64–73,6	35	7	70	1,75	22,75
18,5– 20,9	74–83,6	40	8	80	2	26
21–23,4	84–93,6	45	9	90	2,25	29,25
23,5– 25,9	94–103,6	50	10	100	2,5	32,5
26–28,4	104–113,6	55	11	110	2,75	35,75
28,5– 30,9	114–123,6	60	12	120	3	39
31–33,4	124–133,6	65	13	130	3,25	42,25
33,5– 35,9	134–143,6	70	14	140	3,5	45,5
36–38,4	144–153,6	75	15	150	3,75	48,75

38,5–40,9	154–163,6	80	16	160	4	52
41–43,4	164–173,6	85	17	170	4,25	55,25
43,5–45,9	174–183,6	90	18	180	4,5	58,5
46–48,4	184–193,6	95	19	190	4,75	61,75
48,5–50,9	194–203,6	100	20	200	5	65
51–53,4	204–213,6	105	21	210	5,25	68,25
53,5–55,9	214–223,6	110	22	220	5,5	71,5
56–58,4	224–233,6	115	23	230	5,75	74,75
58,5–60,9	234–243,6	120	24	240	6	78
61–63,4	244–253,6	125	25	250	6,25	81,25
63,5–65,9	254–263,6	130	26	260	6,5	84,5
66–68,4	264–273,6	135	27	270	6,75	87,75
68,5–70,9	274–283,6	140	28	280	7	91

Incompatibilidades

Devido à ausência de estudos de compatibilidade, o MEPSEVII não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas foi baseada na exposição de 23 pacientes de 4 estudos clínicos, com idades entre 5 meses e 25 anos, que receberam MEPSEVII em doses de até 4 mg/kg uma vez a cada duas semanas por até 132 semanas. Dezenove pacientes tinham menos de 18 anos de idade.

As reações adversas mais comuns de 4 estudos clínicos em pacientes tratados com MEPSEVII foram reação anafilactoide (13%), urticária (13%), inchaço no local da infusão* (13%), extravazamento no local da infusão (8,7%), prurido (8,7%), diarreia (8,7%) e erupção cutânea (8,7%). Não houve mortes nem descontinuação do tratamento devido a reações adversas com duração de tratamento de até 3 anos e 2 meses.

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 2 apresenta uma lista das reações adversas relatadas em 4 estudos clínicos em pacientes tratados com MEPSEVII.

As reações adversas são apresentadas por classe de sistema de órgãos, descritor e frequência. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 2 Reações adversas relatadas em pacientes tratados com MEPSEVII

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Descritor MedDRA	Frequência
------------------------------------	------------------	------------

Distúrbios do sistema imunológico	Reação anafilactoide	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Comum
Distúrbios dermatológicos e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea; Prurido	Comum Comum
Distúrbios gerais e reações no local de administração	Extravasamento no local da infusão; Inchaço no local da infusão*	Muito comum Comum

**Uma reação adversa de inchaço periférico será incluída na frequência de inchaço no local de infusão quando o evento for classificado como um problema do cateter intravenoso.*

Descrição de outras reações adversas

Convulsão febril

Um paciente que estava recebendo uma dose de 4 mg/kg de MEPSEVII apresentou convulsão febril na infusão da semana 66, em 3 dias de vacinação contra difteria, tétano e coqueluche. A infusão foi interrompida, o paciente recebeu anticonvulsivantes, antipiréticos e antibióticos, e a convulsão febril foi resolvida. O paciente posteriormente foi exposto novamente ao medicamento sem recorrência e continuou em tratamento com o MEPSEVII. Esse evento foi avaliado como possivelmente relacionado ao MEPSEVII devido à associação temporal com a infusão.

Imunogenicidade

Consulte a seção 3. Potencial imunogênico

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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO Por

favor, ver a Seção 2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdosagem durante os estudos clínicos realizados.

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

11. DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.3964.0001

Farmacêutica Responsável: Camila Jarimba – CRF SP 94337

Registrado e Importado por:

Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.
Rua Josefina 200. 1o. andar., cj.115. Vila Progresso.
Guarulhos - São Paulo
CEP.:07093-080
CNPJ: 27.724.245/0001-18

Fabricado por:

Rentschler Biopharma SE.
Erwin-Rentschler strasse 21
88471 Laupheim
Alemanha

Embalado por:

AndersonBrecon Inc.
4545 Assembly Dr
Rockford, IL 61109
Estados Unidos da América

Serviço de Atendimento ao Cliente

Telefone: 0800 770 44 81

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/05/2021		PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	24/05/2021		1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	15/10/2018	Submissão Inicial	VP/VPS	10 MG