

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Elaprased 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 6 mg de idursulfase. Cada ml contém 2 mg de idursulfase*.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis contém 0,482 mmol de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

* produzida por tecnologia de ADN recombinante numa linha celular humana contínua.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Elaprased está indicado para o tratamento de longa duração de doentes com síndrome de Hunter (Mucopolissacaridose II, MPS II).

Não foram estudadas nos ensaios clínicos mulheres heterozigóticas.

4.2 Posologia e modo de administração

Este tratamento com Elaprased deve ser supervisionado por um médico ou por outro profissional de saúde com experiência no controlo de doentes com a patologia MPS II ou com outras doenças hereditárias do metabolismo.

Posologia

Elaprased é administrado numa dosagem de 0,5 mg/kg de peso corporal, todas as semanas, por perfusão intravenosa durante um período de 3 horas, que pode ser gradualmente reduzido para 1 hora se não forem observadas reações associadas à perfusão (ver secção 4.4).

Para instruções de utilização, ver secção 6.6.

A perfusão em casa pode ser considerada para doentes que tenham feito vários meses de tratamento numa clínica e estejam a tolerar bem as perfusões. As perfusões no domicílio devem ser realizadas sob a vigilância de um médico ou de outro profissional de saúde.

Populações especiais

Doentes idosos

Não existe experiência clínica em doentes com mais de 65 anos de idade.

Doentes com compromisso renal ou hepático

Não existe experiência clínica em doentes com compromisso renal ou hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A dosagem para crianças e adolescentes é igual à dos adultos, 0,5 mg/kg de peso corporal por semana.

Modo de administração

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade grave ou potencialmente fatal à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, se a hipersensibilidade não for controlável.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações relacionadas com a perfusão

Os doentes tratados com idursulfase podem manifestar reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.8). Durante os ensaios clínicos, a maioria das reações relacionadas com a perfusão incluiu reações cutâneas (exantema, prurido, urticária), pirexia, cefaleia, hipertensão e afrontamentos. As reações relacionadas com a perfusão foram tratadas ou atenuadas retardando a velocidade de perfusão, interrompendo a perfusão ou administrando medicamentos como anti-histamínicos, antipiréticos, corticosteroides de baixa dosagem (prednisona e metilprednisolona) ou pela nebulização de beta-agonistas. Nenhum doente interrompeu o tratamento devido a reações à perfusão durante os estudos clínicos.

Deve ter-se especial cuidado quando se administra uma perfusão a doentes com patologias subjacentes graves das vias respiratórias. Estes doentes devem ser vigiados com cuidado e a perfusão realizada em ambiente clínico apropriado. Deve ter-se precaução no cuidado e tratamento destes doentes através da limitação ou vigilância atenta a anti-histamínicos e outros medicamentos sedativos utilizados. Nalguns casos, pode ser necessário instituir pressão positiva nas vias respiratórias.

O adiamento da perfusão em doentes que apresentem patologias respiratórias febris agudas deve ser considerado. Este tratamento deve estar imediatamente disponível durante a perfusão em doentes com suplementação de oxigénio, para a eventualidade da ocorrência de reações relacionadas com a perfusão.

Reações anafilactóides/anafiláticas

Foram observadas noutros doentes tratados com idursulfase, até vários anos após o início do tratamento, reações anafilactóides/anafiláticas, que poderão ser potencialmente fatais. Foram observados sintomas e sinais de surgimento tardios, mesmo decorridas 24 horas sobre a reação inicial. Se ocorrer uma reação anafilactóide/anafilática, a perfusão deve ser imediatamente suspensa e deve iniciar-se a observação e o tratamento adequados. Devem seguir-se os padrões médicos atuais para o tratamento de emergência. Os doentes que sofram reações anafilactóides/anafiláticas graves ou refratárias podem requerer monitorização clínica prolongada. Os doentes que tenham sofrido reações anafilactóides/anafiláticas devem ser tratados com cautela quando se readministrar idursulfase. Deve estar disponível pessoal devidamente treinado e equipamento para uma reanimação de emergência (incluindo epinefrina) durante a perfusão. Hipersensibilidade grave ou potencialmente fatal é uma contra-indicação para a reintrodução, se a hipersensibilidade não estiver controlada (ver secção 4.3).

Doentes com o genótipo de deleção total/grande rearranjo

Os doentes pediátricos com o genótipo de deleção total/grande rearranjo têm uma probabilidade elevada de desenvolver anticorpos, incluindo anticorpos neutralizantes, como resposta à exposição ao idursulfase. Os doentes com este genótipo têm uma maior probabilidade de desenvolver acontecimentos adversos relacionados com a perfusão e tendem a demonstrar uma resposta ligeira como avaliado pela redução no débito urinário de glicosaminoglicanos e no tamanho do fígado e do

volume do baço, comparativamente aos doentes com o genótipo *missense*. O tratamento dos doentes deve ser determinado caso a caso (ver secção 4.8).

Sódio

Este medicamento contém 0,482 mmol (ou 11,1 mg) de sódio por frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,6% da ingestão diária máxima de 2 g de sódio recomendada pela OMS para um adulto.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com idursulfase.

Visto que o seu metabolismo se dá nos lisossomas celulares, a idursulfase não deverá sofrer interações mediadas pelo citocromo P450.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de idursulfase em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de idursulfase durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a idursulfase é excretada no leite humano. Os dados disponíveis em animais mostraram excreção da idursulfase no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com idursulfase tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade masculina em estudos reprodutivos realizados em ratos do sexo masculino.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de idursulfase sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas nos 32 doentes tratados com 0,5 mg/kg de idursulfase, com administração semanal, no estudo TKT024 de fase II/III, controlado por placebo, de 52 semanas de duração, foram quase todas de gravidade ligeira a moderada. As mais comuns foram reações relacionadas com a perfusão, 202 das quais foram notificadas em 22 dos 32 doentes após a administração de um total de 1580 perfusões. No grupo de tratamento com placebo, foram notificadas 128 reações relacionadas com a perfusão em 21 dos 32 doentes após a administração de um total de 1612 perfusões. Visto que pode ter ocorrido mais de uma reação relacionada com a perfusão durante qualquer uma das perfusões, os valores acima indicados sobrestimam provavelmente a verdadeira incidência de reações à perfusão. As reações relacionadas no grupo placebo foram de natureza e gravidade similares às observadas no grupo tratado. As mais comuns de entre estas reações relacionadas com a perfusão incluíram reações cutâneas (erupção cutânea, prurido, urticária e eritema), pirexia, afrontamentos, pieira, dispneia, cefaleia, vômitos, dor abdominal, náuseas e dor torácica. A

frequência das reações relacionadas com a perfusão diminuiu com o tempo e com a continuação do tratamento.

Lista de reações adversas em tabela

As reações adversas são indicadas na tabela 1, sendo as informações apresentadas segundo a classe de sistemas de órgãos e a sua frequência. Os efeitos são classificados como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$) ou pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$). A ocorrência de uma reação adversa num só doente é considerada comum, tendo em conta o número de doentes tratados. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As reações adversas ao medicamento notificadas apenas durante o período de pós-comercialização também estão incluídas na tabela com uma categoria de frequência “desconhecido” (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas de ensaios clínicos e experiência no período de pós-comercialização em doentes tratados com Elaprase.

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa (termo preferido)			
	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário				
				Reação anafilactóide /anafilática
Doenças do sistema nervoso				
	Cefaleia	Tonturas, tremor		
Cardiopatias				
		Cianose, arritmia, taquicardia		
Vasculopatias				
	Afrontamento	Hipertensão, Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
	Pieira, dispneia	Hipoxia, broncoespasmo, tosse	Taquipneia	
Doenças gastrointestinais				
	Dor abdominal, náuseas, diarreia, vômitos	Tumefação da língua, dispepsia		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Urticária, erupção cutânea, prurido, eritema			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
		Artralgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
	Pirexia, dor torácica	Tumefação no local de perfusão, edema facial, edema periférico		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				
	Reação associada a infusão intravenosa			

Descrição das reações adversas selecionadas

Nos vários estudos clínicos, foram registadas reações adversas graves em cinco doentes tratados com 0,5 mg/kg por semana ou em semanas alternadas. Quatro doentes sofreram um episódio hipóxico durante uma ou mais perfusões, tendo sido necessária a administração de terapêutica com oxigénio em três doentes com patologia obstrutiva das vias respiratórias subjacente grave (2 com traqueostomia preexistente). O episódio mais grave ocorreu num doente com uma doença respiratória febril e esteve associada a hipoxia durante a perfusão, resultando numa crise breve. No quarto doente, que sofria de doença subjacente menos grave, ocorreu resolução espontânea pouco depois de interrompida a perfusão. Não se verificou recorrência destes acontecimentos com perfusões subsequentes a uma velocidade de perfusão mais lenta e administração de medicamentos antes da perfusão, normalmente esteroides de baixa dosagem, anti-histamínicos e nebulização com beta-agonistas. Ao quinto doente, que manifestava cardiopatia preexistente, diagnosticou-se complexos ventriculares prematuros e embolia pulmonar durante o estudo.

Existem notificações pós-comercialização de reações anafilactóides/anafiláticas (ver secção 4.4).

Os doentes com o genótipo de deleção completa/grande rearranjo têm uma probabilidade mais elevada de desenvolver acontecimentos adversos relacionados com a perfusão (ver secção 4.4).

Imunogenicidade

Em 4 estudos clínicos (TKT008, TKT018, TKT024 e TKT024EXT), 53/107 doentes (50%) desenvolveram, a dada altura, anticorpos IgG anti-idursulfase. A taxa global de anticorpos neutralizantes foi de 26/107 doentes (24%).

Na análise *post-hoc* de imunogenicidade dos dados dos estudos TKT024/024EXT, 51% (32/63) dos doentes tratados com 0,5 mg de idursulfase/kg por semana tiveram, pelo menos, 1 amostra de sangue com resultado positivo a anticorpos anti-idursulfase e 37% (23/63) tiveram resultados positivos a anticorpos em, pelo menos, 3 consultas consecutivas do estudo. Vinte e um por cento (13/63) tiveram resultados positivos a anticorpos neutralizadores pelo menos uma vez e 13% (8/63) tiveram resultados positivos a anticorpos neutralizadores em, pelo menos, 3 consultas consecutivas do estudo.

O estudo clínico HGT-ELA-038 avaliou a imunogenicidade em crianças com idades compreendidas entre os 16 meses e os 7,5 anos. Durante o estudo de 53 semanas, 67,9% (19 de 28) dos doentes tiveram, pelo menos, uma análise sanguínea com resultado positivo aos anticorpos anti-idursulfase, e 57,1% (16 de 28) tiveram resultados positivos para anticorpos em, pelo menos, três consultas de estudo consecutivas. Cinquenta e quatro por cento dos doentes tiveram resultados positivos para os anticorpos neutralizantes pelo menos uma vez e metade dos doentes tiveram resultados positivos para os anticorpos neutralizantes em, pelo menos, três consultas de estudo consecutivas.

Todos os doentes com o genótipo de deleção total/grande rearranjo desenvolveram anticorpos, e a maioria (7/8) também teve resultados positivos para os anticorpos neutralizantes em, pelo menos, três ocasiões consecutivas. Todos os doentes com o genótipo da mutação *frameshift/splice site* desenvolveram anticorpos e 4/6 também tiveram resultados positivos para os anticorpos neutralizantes em, pelo menos, três consultas de estudo consecutivas. Os doentes com resultados negativos a anticorpos foram detetados exclusivamente no grupo do genótipo de mutação *missense* (ver secções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

As reações adversas notificadas na população pediátrica foram, em geral, similares às notificadas nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Existem informações limitadas relativamente à sobredosagem com Elapraxe. Os dados sugerem que alguns doentes podem sofrer uma reação anafilactóide devido a sobredosagem (ver secções 4.3 e 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos para as vias digestivas e metabolismo – enzimas, código ATC: A16AB09.

Mecanismo de ação

A síndrome de Hunter é uma doença associada ao cromossoma X causada por valores insuficientes da enzima lisossômica iduronato-2-sulfatase. A iduronato-2-sulfatase funciona catabolizando os glicosaminoglicanos (GAG) sulfato de dermatano e sulfato de heparano, ao clivar os meios sulfato ligados ao oligossacarídeo. Devido à ausência ou deficiência da enzima iduronato-2-sulfatase nos doentes com síndrome de Hunter, os glicosaminoglicanos acumulam-se progressivamente nas células, causando congestão celular, organomegalia, destruição dos tecidos e disfunção dos sistemas de órgãos.

Idursulfase é uma forma purificada da enzima lisossômica iduronato-2-sulfatase, produzida numa linha celular humana que proporciona um perfil de glicosilação humano, análoga à enzima de ocorrência selvagem. A idursulfase é segregada sob a forma de glicoproteína de 525 aminoácidos e contém 8 locais de glicosilação ligados a N que são ocupados por cadeias oligossacarídicas complexas, híbridas, e com alto teor em manose. A idursulfase possui um peso molecular de cerca de 76 kD.

O tratamento de doentes com síndrome de Hunter com idursulfase por via intravenosa fornece enzima exógena destinada à captação pelos lisossomas celulares. Os resíduos de manose-6-fosfato (M6P) nas cadeias oligossacarídicas permitem a ligação específica da enzima a recetores da M6P à superfície celular, causando a entrada da enzima, o seu direcionamento para lisossomas intracelulares e o catabolismo subsequente dos GAG acumulados.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia do Elapraxe foram demonstradas em três estudos clínicos: dois estudos clínicos aleatorizados, controlados por placebo (TKT008 e TKT024), realizados em adultos e crianças com mais de 5 anos e um estudo de segurança aberto (HGT-ELA-038) realizado em crianças com idades compreendidas entre os 16 meses e os 7,5 anos de idade.

No total, foram incluídos 108 doentes com síndrome de Hunter do sexo masculino com um amplo leque de sintomas nos dois estudos clínicos controlados por placebo e aleatorizados; destes, 106 continuaram o tratamento em duas extensões abertas do estudo.

Estudo TKT024

Num estudo clínico com a duração de 52 semanas, controlado por placebo, com dupla ocultação e aleatorizado, 96 doentes entre os 5 e os 31 anos foram tratados com Elapraxe numa posologia de 0,5 mg/kg por semana (n = 32) ou 0,5 mg/kg em semanas alternadas (n = 32) ou ainda placebo (n = 32). O estudo incluiu doentes com deficiência documentada em atividade enzimática da iduronato-2-sulfatase, uma capacidade vital <80% e um largo espectro de graus de gravidade da doença.

O parâmetro principal de avaliação da eficácia foi uma contagem composta por dois componentes baseada na soma das classes de alteração desde o ponto basal até ao fim do estudo na distância caminhada durante seis minutos (teste de marcha de 6 minutos ou TM6M) como medida de resistência e a percentagem de capacidade vital prevista (CV) como medida da função pulmonar. Este parâmetro de avaliação diferiu de forma significativa entre os doentes que receberam placebo e os tratados semanalmente (p = 0,0049).

Foram realizadas análises adicionais dos benefícios clínicos em componentes individuais da contagem composta correspondente ao parâmetro principal de avaliação, alterações absolutas da CV, alterações das concentrações de GAG na urina, volumes hepático e esplênico, medição do volume expiratório máximo em 1 segundo (VEM_1) e alterações da massa ventricular esquerda (MVE). Os resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados do estudo clínico principal com 0,5 mg/kg por semana (Estudo TKT024).

Critério de avaliação	52 semanas de tratamento 0,5 mg/kg por semana			
	Média (EP: erro padrão) de ponderação marginal (MO: margem observada)		Diferença média do tratamento comparado com placebo (EP)	Valor de p (comparado com placebo)
	Idursulfase	Placebo		
Composto (TM6M e %CV)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
TM6M (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
% CV prevista	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
Volume absoluto da CV (L)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Concentração de GAG na urina (μ g GAG/mg creatinina)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% Alteração do volume hepático	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% Alteração do volume esplênico	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

No total, 11 de 31 (36%) doentes do grupo de tratamento semanal, face a 5 de 31 (16%) doentes do grupo placebo, apresentaram um aumento do VEM_1 de pelo menos 0,2 l no fim do estudo ou antes, indicando haver uma melhoria associada à dose da obstrução das vias respiratórias. Os doentes do grupo de tratamento semanal exibiram um aumento médio do VEM_1 de 15%, clinicamente significativo, no fim do estudo.

As concentrações de GAG na urina encontravam-se normalizadas abaixo do limite superior do normal (considerado como sendo de 126,6 μ g GAG/mg creatinina) em 50% dos doentes submetidos a tratamento semanal.

Dos 25 doentes com hepatomegalia anormal basal no grupo de tratamento semanal, 80% (20 doentes) apresentavam, no fim do estudo, uma redução do volume hepático para valores dentro do intervalo normal.

Dos nove doentes do grupo de tratamento semanal com esplenomegalia anormal basal, três exibiram normalização do volume esplênico no fim do estudo.

Cerca de metade dos doentes do grupo de tratamento semanal (15 de 32; 47%) sofria de hipertrofia ventricular esquerda basal, definida como índice de MVE >103 g/m². Destes, seis (40%) apresentavam valores normais de MVE no fim do estudo.

Todos os doentes receberam semanalmente idursulfase até 3,2 anos numa extensão deste estudo (TKT024EXT).

Entre os doentes que foram originalmente aleatorizados para receber semanalmente idursulfase no TKT024, a melhoria máxima média na distância percorrida a pé durante seis minutos ocorreu no 20º Mês e a percentagem média da CV prevista atingiu o pico no 16ºMês.

Entre todos os doentes, foram observados aumentos médios estatisticamente significativos a partir do ponto basal de tratamento (ponto basal do TKT024 para os doentes de idursulfase do TKT024 e o ponto basal na 53ª Semana para os doentes de placebo do TKT024) na distância percorrida a pé de TM6M, na maioria dos pontos temporais testados, com aumentos médios e percentuais significativos que variaram de 13,7 metros a 41,5 metros (máximo no 20ºMês) e de 6,4% a 13,3% (máximo no 24ºMês) respetivamente. Na maioria dos pontos temporais testados, os doentes pertencentes ao grupo de tratamento semanal do TKT024 original melhoraram muito mais a sua distância percorrida a pé do que os doentes dos outros dois grupos de tratamento.

Entre todos os doentes, a percentagem médica da CV prevista aumentou significativamente no 16º Mês, apesar de no 36ºMês ser similar à do ponto basal. Os doentes com a insuficiência pulmonar mais grave, no ponto basal (como medido por % CV prevista), tiveram tendência para mostrar a melhoria mínima.

Foram observados aumentos estatisticamente significativos, desde o ponto basal de tratamento, no volume absoluto da CV, em grande parte das visitas para todos os grupos de tratamento e para cada grupo de tratamento anterior do TKT024. Alterações médias variaram de 0,07 l a 0,31 l, e a percentagem de 6,3% a 25,5% (máximo no 30ºMês). As alterações médias e percentuais desde o ponto basal de tratamento foram maiores no grupo de doentes do estudo TKT024 que receberam a dosagem semanal, ao longo de todos os pontos temporais.

Na sua visita final, 21 dos 31 doentes no grupo semanal do TKT024, 24 dos 32 doentes no grupo de semanas alternadas do TKT024 e 18 dos 31 doentes no grupo do placebo do TKT024 tinham concentrações finais normalizadas de GAG na urina que se situavam abaixo do limite superior do normal. As alterações nas concentrações de GAG na urina foram os primeiros sinais de melhoria clínica com o tratamento com idursulfase, e as maiores descidas nas concentrações de GAG na urina foram observadas nos primeiros quatro meses de tratamento, em todos os grupos de tratamento. As alterações do 4º ao 36ºMês foram pequenas. Quanto mais elevadas eram as concentrações de GAG na urina, no ponto basal, maior a magnitude das descidas nas concentrações de GAG na urina com o tratamento com idursulfase.

As descidas observadas no volume hepático e esplênico no fim do estudo TKT024 (53ª semana) mantiveram-se durante o estudo de extensão (TKT024EXT) em todos os doentes, independentemente do tratamento anterior realizado. O volume hepático normalizou no 24ºMês para 73% (52 em 71) dos doentes que tinham hepatomegalia no ponto basal. Além disso, o volume hepático médio desceu até perto do valor máximo no 8ºMês, em todos os doentes tratados anteriormente, tendo-se observado um ligeiro aumento no 36ºMês. Foram observadas descidas no volume hepático médio, independentemente da idade, da gravidade da doença, do estado de anticorpos IgG ou de anticorpos neutralizadores. O volume esplênico normalizou no 12º e no 24ºMês para 9,7% dos doentes com esplenomegalia no grupo semanal do TKT024.

O índice de MVE cardíaco médio permaneceu estável durante os 36 meses do tratamento com idursulfase, em cada grupo de tratamento do TKT024.

Numa análise *post-hoc* da imunogenicidade nos estudos TKT024 e TKT024EXT (ver secção 4.8), os doentes demonstraram ter a mutação *missense* ou a mutação *frameshift/nonsense*. Após 105 semanas de exposição ao idursulfase, nem o *status* de anticorpos nem o genótipo afetou as reduções no tamanho do fígado e baço ou na distância percorrida no teste da caminhada de 6 minutos ou nas medições da capacidade vital forçada. Os doentes com resultados positivos apresentaram uma menor redução na eliminação urinária de glicosaminoglicanos que os doentes com resultados negativos de anticorpos. Não foram estabelecidos os efeitos a longo prazo do desenvolvimento de anticorpos nos resultados clínicos.

Estudo HGT-ELA-038

O estudo HGT-ELA-038 foi um estudo aberto, multicêntrico de braço único realizado com perfusões de idursulfase em doentes do sexo masculino com a síndrome de Hunter e idades compreendidas entre os 16 meses e os 7,5 anos.

O tratamento com idursulfase resultou em até 60% de redução no débito urinário de glicosaminoglicanos e em reduções no tamanho do fígado e do baço: os resultados foram comparáveis aos observados no estudo TKT024. As reduções foram evidentes até à 18ª semana e mantiveram-se até à 53ª semana. Os doentes que desenvolveram uma elevada concentração de anticorpos apresentaram uma resposta menor ao idursulfase com avaliado pelo débito urinário de glicosaminoglicanos e pelo tamanho do fígado e do baço.

Análise dos genótipos dos doentes no estudo HGT-ELA-038

Os doentes foram classificados nos seguintes grupos: mutações *missense* (13), deleção total/grande rearranjo (8) e mutações *frameshift/ splice site* (5). Um doente foi desclassificado/desclassificável.

O genótipo da deleção total/grande rearranjo foi o mais frequentemente associado ao desenvolvimento de uma elevada concentração de anticorpos e anticorpos neutralizantes ao idursulfase, e foi o mais provável a apresentar uma resposta ligeira ao medicamento. No entanto, não foi possível prever com exatidão o resultado clínico individual com base na resposta de anticorpos ou genótipo.

Não existem dados clínicos que demonstrem benefícios para as manifestações neurológicas da doença.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia do Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A idursulfase é captada por mecanismos seletivos mediados por recetores que envolvem a ligação a recetores da manose-6-fosfato. Após a captação pelas células, localiza-se no interior dos lisossomas celulares, limitando assim a distribuição da proteína. A degradação da idursulfase é realizada por mecanismos de hidrólise de proteínas geralmente bem compreendidos que produzem pequenos péptidos e aminoácidos; em consequência, não é de esperar que o compromisso renal e hepático afete a farmacocinética da idursulfase.

Os parâmetros farmacocinéticos medidos durante a primeira perfusão na semana 1 dos estudos TKT024 (braço de 0,5 mg/kg por semana) e HGT-ELA-038 são apresentados na tabela 3 e na tabela 4 em função da idade e peso corporal, respetivamente.

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos na semana 1 em função da idade nos estudos TKT024 e HGT-ELA-038

	Estudo			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Idade (anos)	1,4 a 7,5 (n=27)	5 a 11 (n=11)	12 a 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C _{max} (µg/mL) Média ± SD	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
AUC _{0-∞} (min*µg/mL) Média ± SD	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (mL/min/kg) Média ± SD	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (mL/kg) Média ± SD	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Os doentes dos estudos TKT024 e HGT-ELA-038 também foram estratificados em cinco categorias de peso, como demonstra a próxima tabela:

Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos na semana 1 em função do peso corporal nos estudos TKT024 e HGT-ELA-038

Peso (kg)	< 20 (n=17)	≥ 20 e < 30 (n=18)	≥ 30 e < 40 (n=9)	≥ 40 e < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{max} (µg/mL) Média ± SD	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
AUC _{0-∞} (min*µg/mL)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
CL (mL/min/kg) Média ± SD	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V _{ss} (mL/kg)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Foi observado um maior volume de distribuição em estado de equilíbrio (V_{ss}) nos grupos de menor peso.

Em termos globais, não houve uma tendência evidente na exposição sistêmica ou na taxa de depuração do idursulfase em relação à idade ou ao peso corporal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento e para a fertilidade masculina.

Os estudos realizados com animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Os estudos realizados com animais revelaram excreção de idursulfase no leite materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 20
Cloreto de sódio
Fosfato de sódio dibásico, hepta-hidratado
Fosfato de sódio monobásico, mono-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Está demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização por um período de 8 horas a 25°C.

Após a diluição

Do ponto de vista da segurança microbiológica, o produto diluído deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, a duração e as condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder as 24 horas entre 2°C e 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 5 ml (vidro de tipo I) com rolha (borracha butílica revestida com fluoro-resina), selo de uma só peça e cápsula de fecho azul de abertura fácil. Cada frasco para injetáveis contém 3 ml de concentrado para solução para perfusão.

Apresentações em 1, 4 e 10 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis de Elaprasedestina-se a uma só utilização e contém 6 mg de idursulfase em 3 ml de solução. Elaprasedestina-se a perfusão intravenosa e tem de ser diluído numa solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão antes de ser utilizado. É recomendada a administração do volume total da perfusão utilizando um filtro em linha de 0,2 µm. Elaprasedeve ser perfundido com outros medicamentos na via de perfusão.

- O número de frascos para injetáveis a diluir deve ser determinado com base no peso do doente e na dose recomendada de 0,5 mg/kg.
- A solução nos frascos não deve ser utilizada se se apresentar descolorada ou com partículas. A solução não deve ser agitada.
- O volume calculado de Elaprasedeve ser retirado do número adequado de frascos para injetáveis.
- O volume total de Elaprasede necessário deve ser diluído em 100 ml de uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão. Deverá ter precaução de forma a assegurar a esterilidade das soluções preparadas, pois Elaprasede não contém qualquer conservante ou agente bacteriológico; é necessário seguir técnicas assépticas. Uma vez diluída, a solução deve ser misturada com cuidado e sem agitar.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/365/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08 de janeiro de 2007

Data da última renovação: 09 de setembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Shire (TK3)
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
EUA

Shire
300 Shire Way
Lexington, Ma 02421
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão de risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efectuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Obrigação Específica 1 - Hunter Outcome Survey (HOS): os dados disponíveis e atualizações serão fornecidos nas Reavaliações Anuais	31 de março, todos os anos
Obrigação Específica 4 - Submeter os dados relativos à imunogenicidade após reexposição a idursulfase nas Reavaliações Anuais	31 de março, todos os anos
Obrigação Específica 5 - Avaliar os seguintes critérios de avaliação clínica a longo prazo sobretudo através do HOS. Estes dados serão reavaliados anualmente e os seus resultados declarados e analisados nas Reavaliações Anuais. - Avaliação a longo prazo da morbidade pulmonar (ou seja, incidência de infeções, estado da função pulmonar) e mortalidade - Avaliação a longo prazo da morbimortalidade cardiovascular (ou seja, incidência de acontecimentos e dados ecocardiográficos, se existirem) - Avaliação a longo prazo dos padrões de excreção urinária de GAG - Avaliação a longo prazo das concentrações de anticorpos, isotipos e correlação com outros parâmetros terapêuticos	31 de março, todos os anos

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Elaprase 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão
idursulfase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 6 mg de idursulfase. Cada ml contém 2 mg de idursulfase.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Polissorbato 20
Cloreto de sódio
Fosfato de sódio dibásico, hepta-hidratado
Fosfato de sódio monobásico, mono-hidratado
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução perfusão

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/365/001
EU/1/06/365/002
EU/1/06/365/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Elaprase 2 mg/ml concentrado estéril
idursulfase
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6 mg/3 ml

6. OUTRAS

Conservar no frigorífico
Não congelar

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Elapraxe 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão idursulfase

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Elapraxe e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Elapraxe
3. Como utilizar Elapraxe
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Elapraxe
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Elapraxe e para que é utilizado

Elapraxe é utilizado como terapêutica enzimática de substituição no tratamento de crianças e adultos com síndrome de Hunter (Mucopolissacaridose II) quando o nível da enzima de iduronato-2-sulfatase no corpo é inferior ao normal, ajudando a melhorar os sintomas da doença. Se sofrer da síndrome de Hunter, um hidrato de carbono, chamado glicosaminoglicano que é normalmente degradado pelo corpo, não o é e acumula-se lentamente nas diversas células do corpo. Isto impede as células de funcionar normalmente, causando por isso problemas a diversos órgãos do seu corpo, o que pode levar à destruição de tecidos e mau funcionamento e falência de órgãos. Os órgãos típicos onde o glicosaminoglicano se acumula são baço, fígado, pulmões, coração e tecido conectivo. Em alguns doentes, o glicosaminoglicano também se acumula no cérebro. Elapraxe contém uma substância ativa chamada idursulfase que funciona ao atuar como um substituto dessa enzima que está a um nível baixo, degradando assim esse hidrato de carbono nas células afetadas.

A terapêutica de substituição enzimática é administrada normalmente como um tratamento a longo prazo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Elapraxe

Não utilize Elapraxe

se tiver reações alérgicas graves ou potencialmente fatais à idursulfase ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) e estas não poderem ser controladas com um tratamento médico adequado.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento

Se está a ser tratado com Elaprase, pode sentir efeitos indesejável durante ou após uma perfusão (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Os sintomas mais comuns são comichão, erupção na pele, urticária, febre, dor de cabeça, aumento da tensão arterial e afrontamento (vermelhidão). Na maioria das vezes ainda pode ser tratado com este medicamento mesmo que ocorram estes sintomas. Informe o seu médico imediatamente se sentir algum efeito secundário alérgico após a administração deste medicamento. Pode ser necessário tomar outros medicamentos, como anti-histamínicos e corticosteroides, para tratar ou ajudar a prevenir reações de tipo alérgico.

Caso ocorram reações alérgicas graves, o seu médico interromperá imediatamente a perfusão e iniciará um tratamento apropriado. Pode necessitar de ficar internado no hospital.

A natureza do seu genótipo (um composto genético de todos os genes ativos nas células humanas, que determinam as características individuais e específicas de cada pessoa) pode influenciar a sua resposta terapêutica a este medicamento, assim como o seu risco de desenvolver anticorpos e efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão. Em casos individuais, os chamados “anticorpos neutralizantes” podem desenvolver-se, o que pode diminuir a atividade do Elaprase e a sua resposta ao tratamento. Os efeitos a longo prazo do desenvolvimento de anticorpos na resposta ao tratamento não foram estabelecidos. Consulte o seu médico para mais informações.

Manter um registo

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara pelo seu profissional de saúde. Fale com o seu profissional de saúde se tiver dúvidas.

Outros medicamentos e Elaprase

Não há interações conhecidas deste medicamento com outros medicamentos.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Elaprase contém sódio

Este medicamento contém 11,1 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,6% da ingestão diária máxima de sódio recomendada para um adulto.

3. Como utilizar Elaprase

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Este medicamento ser-lhe-á administrado sob supervisão de um médico ou de um enfermeiro que tenha experiência no tratamento da síndrome de Hunter ou de outras doenças metabólicas hereditárias.

A dose recomendada consiste na perfusão de 0,5 mg (meio miligrama) por cada quilo do seu peso.

Elaprase tem de ser diluído numa solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão antes de ser utilizado. Após a diluição, este medicamento é-lhe administrado por uma veia (gota-a-gota). A perfusão dura normalmente 1 a 3 horas e é-lhe efetuada todas as semanas.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose recomendada em crianças e adolescentes é a mesma dos adultos.

Se utilizar mais Elaprase do que deveria

Em caso de sobredosagem deste medicamento, consulte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Elaprase

Fale com o seu médico caso falte a uma perfusão com Elaprase.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos indesejáveis é ligeira a moderada e está associada à perfusão; contudo, alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. O número destas reações associadas à perfusão diminui ao longo do tempo.

Se tiver dificuldade em respirar, quer tenha a pele azulada ou não, **informe imediatamente o seu médico e procure assistência médica de imediato.**

Os efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) são:

- Dor de cabeça
- Afrontamentos (vermelhidão)
- Falta de ar, pieira
- Dor abdominal (na barriga), náuseas, vómitos, diarreia frequente
- Dor no peito
- Urticária, erupção na pele, comichão, vermelhidão da pele
- Febre
- Reação relacionada com a perfusão (ver secção intitulada “Advertências e precauções”)

Os efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:

- Tonturas, tremor
- Ritmo cardíaco rápido, ritmo cardíaco irregular, pele azulada
- Aumento da tensão arterial, diminuição da tensão arterial
- Dificuldade em respirar, tosse, níveis baixos de oxigénio no sangue
- Língua inchada, indigestão
- Dores nas articulações
- Inchaço no local de perfusão, inchaço das extremidades, face inchada

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:

- Respiração acelerada

Os efeitos indesejáveis, cuja frequência é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) são:

- Reações alérgicas graves

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Elaprase

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Não utilize este medicamento se verificar que há descoloração ou presença de partículas estranhas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Elaprase

A substância ativa é idursulfase, uma forma da enzima humana iduronato-2-sulfatase. A idursulfase é produzida por tecnologia de engenharia genética numa linha celular humana (envolve a introdução de informação genética em células humanas no laboratório, a fim de produzir o produto desejado).

Cada frasco para injetáveis de Elaprase contém 6 mg de idursulfase. Cada ml contém 2 mg de idursulfase.

Os outros componentes são polissorbato 20, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, hepta-hidratado, fosfato de sódio monobásico, mono-hidratado e água para injetáveis.

Qual o aspeto de Elaprase e conteúdo da embalagem

Este medicamento é um concentrado para solução para perfusão. É fornecido num frasco para injetáveis de vidro, sob a forma de uma solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor.

Cada frasco para injetáveis contém 3 ml de concentrado para solução para perfusão.

Elaprase é fornecido em apresentações de 1, 4 e 10 frascos para injetáveis por embalagem exterior. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Suécia
Tel: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Fabricante

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização, manuseamento e eliminação

1. Calcular a dose total a administrar e o número necessário de frascos para injetáveis de Elaprase
2. Diluir o volume total de Elaprase concentrado para solução para perfusão necessário em 100 ml de uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão. É recomendada a administração do volume total da perfusão utilizando um filtro em linha de 0,2 µm. Deverá ter precaução de forma a assegurar a esterilidade das soluções preparadas, pois Elaprase não contém qualquer conservante ou agente bacteriostático; é necessário seguir técnicas assépticas. Uma vez diluída, a solução deve ser misturada com cuidado e sem agitar.
3. Deve inspecionar-se visualmente a solução para verificar a presença de eventuais partículas e descolorações antes da administração. Não agitar.
4. A administração deve ter início logo que possível. Está demonstrada a estabilidade química e física da solução diluída por um período de 8 horas a 25°C.

5. Não realizar a perfusão concomitante de Elaprase, na mesma linha intravenosa, com outros medicamentos.
6. Para utilização única. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.