ELAPRASE®
idursulfase

APRESENTAÇÃO
Solução injetável, 2 mg/mL. Embalagem com 1 frasco-ampola com 3 mL.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL de solução injetável contém 2,0 mg de idursulfase (6,0 mg por frasco).
Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, polissorbato 20 e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES
ELAPRASE está indicado para o tratamento de pacientes com a síndrome de Hunter (ou Mucopolissacaridose II-MPS II).
ELAPRASE tem demonstrado melhorar a capacidade de caminhar destes pacientes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A segurança e a eficácia de ELAPRASE foram demonstradas em três estudos. Esses estudos foram complementados pela demonstração de administração segura pelo estudo HGT-ELA-038 em crianças de 16 meses a 7,5 anos de idade.

Um total de 108 pacientes do sexo masculino com síndrome de Hunter foi incluído em 2 estudos clínicos randomizados controlados por placebo, e aqueles que concluíram os estudos clínicos continuaram o tratamento em 2 estudos de extensão abertos.

Estudos TKT008, TKT018
Em um estudo de Fase I/II de 24 semanas, duplo-cego, controlado por placebo (TKT008), 12 pacientes com síndrome de Hunter foram recrutados e 9 pacientes receberam tratamento com idursulfase em doses de 0,15 mg/kg (N = 3), 0,5 mg/kg (N=3) e 1,5 mg/kg (N=3) em semanas alternadas; 3 pacientes foram randomizados para placebo. A idade dos pacientes variou de 6 a 20 anos. Neste estudo, os níveis de GAG diminuíram em todos os pacientes tratados em comparação ao placebo. Além disso, os volumes hepático e esplênico diminuíram em todos os pacientes tratados com ELAPRASE. A função pulmonar (medida pela capacidade vital forçada (FVC) e volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) também melhorou nos grupos de dose de 0,5 e 1,5 mg/kg.
Os 12 pacientes do estudo controlado por placebo de Fase I/II foram posteriormente inscritos em um estudo de extensão aberto (TKT018). Após aproximadamente 8 a 18 meses do início do tratamento com ELAPRASE, todos os pacientes passaram para uma dose de 0,5 mg/kg a cada duas semanas. Os pacientes tratados por até 66 meses

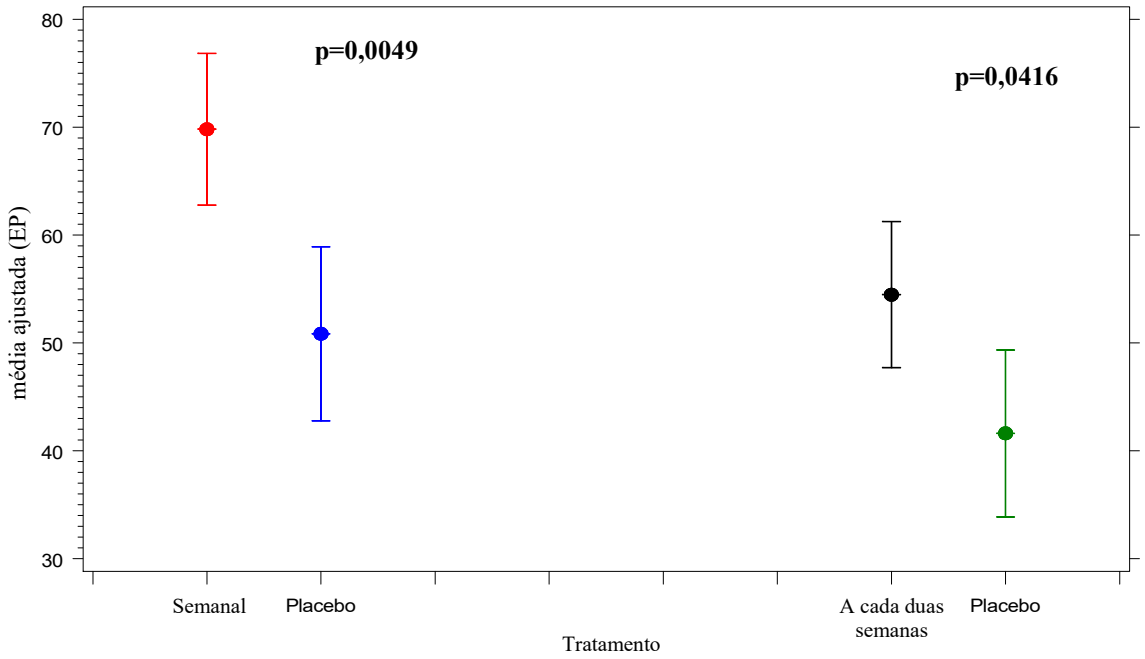
apresentaram diminuição ou normalização dos volumes hepático e esplênico, estabilizados no teste de caminhada de 6 minutos (ou 6MWT). Seis dos 12 pacientes tratados apresentaram níveis de GAG na urina abaixo do limite superior do normal (definido como 126,6 µg GAG/mg creatinina) na última observação do estudo.

Estudos TKT 024/024EXT

Em um estudo clínico de 53 semanas randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (TKT024), 96 pacientes com síndrome de Hunter receberam ELAPRASE 0,5 mg/kg por semana (N=32) ou a cada duas semanas (N=32), ou placebo (N=32). A idade dos pacientes variou de 5 a 31 anos. O estudo incluiu pacientes com deficiência documentada na atividade da enzima iduronato-2-sulfatase que tinham uma porcentagem da capacidade vital forçada predita (%FVC predita) inferior a 80%, e um amplo espectro de gravidade da doença. A avaliação do desfecho de eficácia primária foi a distância percorrida durante o teste de caminhada de seis minutos (6-MWT) como medida de resistência e %FVC predita como medida de função pulmonar. O desfecho primário foi a pontuação composta de dois componentes baseado na soma das classificações da alteração a partir do basal até a Semana 53 no 6-MWT e %FVC predita entre o grupo tratado com ELAPRASE semanal e o grupo placebo. No estudo de extensão (TKT024EXT) no qual todos os pacientes recebiam idursulfase semanal, aumentos médios estatisticamente significativos do tratamento basal foram observados na distância percorrida no 6-MWT na maioria dos tempos testados, com aumentos médios e percentuais significativos variando de 13,7 m a 41,5 m (máximo no mês 20) e de 6,4% a 13,3%, respectivamente, (máximo no mês 24). Na maioria dos momentos testados, os pacientes do grupo Semanal original do TKT024 melhoraram sua distância percorrida em maior medida do que os pacientes nos outros 2 grupos de tratamento.

No estudo TKT024, o desfecho primário composto de 2 componentes diferiu significativamente do placebo tanto para os grupos de tratamento semanal quanto a cada duas semanas (EOW) (idursulfase semanal vs. placebo, p=0,0049 (ver Figura 1); EOW idursulfase vs. placebo, p=0,0416).

Figura 1. Média Ajustada, Pontuações Compostas de Dois Componentes Classificadas no Basal e na Semana 53: grupos semanais e EOW (estudo TKT024)



Análises individuais dos componentes da pontuação composta mostraram que, para o 6MWT, a diferença da média ajustada do grupo de idursulfase semanal em metros percorridos a partir do basal até a Semana 53 foi de 35,1 metros em relação ao placebo (p=0,0131). O percentual de FVC predito no grupo semanal foi 4,3% maior em relação ao placebo (p=0,0650, ver Tabela 1).

Como os pacientes com síndrome de Hunter têm distúrbios intrínsecos de crescimento devido à displasia esquelética, as alterações absolutas de volume no FVC também foram avaliadas. As alterações médias ajustadas a partir do basal até a Semana 53 no FVC absoluto mostraram um efeito significativo no grupo tratado com ELAPRASE semanal em comparação com o placebo (diferença de 0,19 L p=0,0011), como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Alteração a partir do basal no 6MWT e FVC, comparado ao Placebo (N=32/grupo de tratamento) na Semana 53. (Estudo TKT024)

	Alteração da Média Ajustada a partir do basal (EP) [a]	**Diferença em comparação com o placebo (SE)** [a]	**Intervalo de confiança de 95%**	**Valor-p** [b]
Distância Total Percorrida no 6MWT (metros)				
Idursulfase semanal	37,0 (10,9)	35,1 (13,7)	7,66, 62,5	0,0131
FVC (% do normal predito)				
Idursulfase semanal	1,3 (1,7)	4,3 (2,3)	-0,3, 8,8	0,0650
FVC (L)				
Idursulfase semanal	0,18 (0,04)	0,19 (0,06)	0,08, 0,3	0,0011

[a] Médias ajustadas (LS) e erros padrão (SEs) do modelo ANCOVA ajustado
[b] Os efeitos do modelo são região, tratamento, idade do paciente no basal (3 níveis) e gravidade do 6MWT ou FVC no basal [dependendo da análise] (3 níveis).

Também foi observada melhora na função respiratória na análise do valor absoluto de FEV1 associado ao melhor valor absoluto de FVC ou o melhor esforço (se os valores de FVC fossem idênticos). Um total de 11/31 (36%) pacientes do grupo ELAPRASE semanal e 5/31 (16%) pacientes do grupo placebo apresentaram um aumento no FEV1 de pelo menos 200 mL antes ou na Semana 53, indicando uma melhora relacionada à dose na obstrução das vias aéreas. Os pacientes do grupo tratado com ELAPRASE semanal apresentaram uma melhora média clinicamente significativa de 15% no FEV_1 na Semana 53. No estudo de extensão (TKT024EXT), foram observados aumentos estatisticamente significativos a partir do tratamento basal no volume absoluto de FVC para na maioria das visitas para todos os pacientes e para cada um dos grupos de tratamento anteriores do TKT024. As alterações médias variaram de 0,07 L a 0,31 L e as alterações percentuais variaram de 6,3% a 25,5% (máximo no mês 30). As alterações médias e percentuais a partir do tratamento basal foram maiores no grupo TKT024 Semanal em todos os momentos. O percentual de FVC predita permaneceu estável em todos os pacientes com síndrome de Hunter tratados por 2 a 3 anos com idursulfase 0,5 mg/kg semanalmente.

A atividade ELAPRASE também foi avaliada medindo alterações nos níveis de GAG na urina, volumes hepático e esplênico (Tabela 2), e alterações na massa ventricular esquerda.

Tabela 2. Alteração a Partir do Basal nos Volumes Hepático e Esplênico, comparado com Placebo (n=32/grupo de dose) na Semana 53 (Estudo TKT024)

	Alteração da Média Ajustada a partir do Basal (EP) [a]	**Diferença em Comparação com o placebo (EP)** [a]	**Intervalo de confiança de 95%**	**Valor-p** [b]
Volume hepático (% de alteração)				
Idursulfase semanal	-25,6 (1,7)	-25,2 (2,2)	-29,6, -20,8	< 0,0001
Volume esplênico (% de alteração)				
Idursulfase semanal	-25,1 (3,5)	-33,2 (4,8)	-42,8, -23,6	< 0,0001

[a] Médias Ajustadas (LS) e EPs do modelo ANCOVA ajustado
[b] Os efeitos do modelo são região, tratamento, idade do paciente no basal e volume hepático ou esplênico no basal [dependendo da análise] (3 níveis).

No grupo de tratamento semanal (Estudo TKT024), os volumes hepático e esplênico foram estatisticamente e significativamente menores em comparação com o placebo ($p<0,0001$). Um subconjunto de pacientes nos grupos de tratamento semanal e placebo teve hepatomegalia no basal (25 pacientes no ELAPRASE semanal e 23 no placebo). Dos 25 pacientes com fígados anormalmente aumentados no basal no grupo de tratamento de ELAPRASE semanal, 20 pacientes (80%) apresentaram reduções no volume hepático para dentro da faixa normal até a Semana 53. Em contraste, apenas 1 paciente no grupo placebo apresentou um volume hepático normal na Semana 53.

A maioria dos pacientes em todos os 3 grupos de tratamento apresentou um volume esplênico normal no basal. Nove dos 32 pacientes do grupo ELAPRASE semanal apresentavam baços anormalmente aumentados no basal. Desses 9 pacientes, 6 apresentaram baços que permaneceram aumentados até a Semana 53 e 3 pacientes apresentaram volumes esplênicos que normalizaram até a Semana 53.

A diminuição dos volumes hepático e esplênico na semana 53 foi mantida durante o estudo de extensão (TKT024EXT) em todos os pacientes, independentemente da designação prévia de tratamento no TKT024. Setenta e um dos 94 pacientes apresentavam hepatomegalia no basal. O volume hepático normalizou-se no Mês 24 para 73% (52 de 71) desses pacientes. Além disso, o volume médio do fígado diminuiu próximo a uma extensão máxima no Mês 8 em todos os grupos de tratamento do TKT024, aumentando ligeiramente a partir deste nadir no Mês 36. Diminuições no volume médio do fígado foram observadas independentemente da idade, gravidade da doença, status de anticorpos IgG ou status de anticorpo neutralizante. Para a população do estudo como um todo, o volume médio do baço também diminuiu rapidamente após o início da idursulfase e permaneceu bem abaixo do volume basal médio durante o estudo de extensão.

As mulheres heterozigotas não foram estudadas por nossos ensaios clínicos.

Estudo HGT-ELA-038

Um estudo aberto, multicêntrico, braço-único (HGT-ELA-038) foi conduzido para avaliar a segurança das infusões de ELAPRASE em pacientes do sexo masculino com a Síndrome de Hunter de 16 meses a 7,5 anos de idade. Além disso, o estudo avaliou a eficácia, resultados clínicos e a farmacocinética de ELAPRASE nessa população de pacientes.

A segurança foi monitorada ao longo do estudo pelas avaliações de eventos adversos (EAs), medicamentos e procedimentos cirúrgicos concomitantes, sinais vitais, exames físicos e testes laboratoriais clínicos (bioquímica clínica, hematologia e urinálise). Os testes para anticorpos anti-idursulfase foram realizados no basal e nas Semanas 9, 18, 27, 36, 45 e 53. O desfecho primário farmacodinâmico deste estudo foi a medição da depuração urinária de GAG. Os desfechos exploratórios de eficácia incluíram alteração média no tamanho do fígado e no volume esplênico medido por ultrassom.

Todos os grupos de pacientes apresentaram uma diminuição nos níveis urinários de uGAG, tamanho do fígado e volume esplênico após o início do tratamento com ELAPRASE. Pacientes com genótipo de deleção completa/ amplo rearranjo apresentaram uma diminuição menos acentuada nos níveis de uGAG do que pacientes com o genótipo de mutação *missense*. Nos pacientes com a genótipo de deleção completa/amplo rearranjo, a resposta inicial foi seguida por um aumento no tamanho do fígado para aproximadamente valores basais em 53 semanas e o volume esplênico também aumentou, mas permaneceu abaixo dos valores basais em 53 semanas. Pacientes com genótipo de *frameshift/splice* apresentaram resposta menos pronunciada ao ELAPRASE. Esses resultados baseados no genótipo são consistentes com a análise baseada em anticorpos, que mostrou que pacientes com anticorpos e anticorpos neutralizantes tiveram uma diminuição ligeiramente menos pronunciada no uGAG, tamanho do fígado e volume esplênico. No entanto, pacientes individuais com um genótipo de deleção completa/amplo rearranjo e altos títulos de anticorpos apresentaram uma resposta terapêutica semelhante ou melhor do que alguns pacientes com um genótipo de mutação *missense* e sem resposta a anticorpos.

Referências Bibliográficas

HGT-ELA-038: Giugliani R, Harmatz P, Jones SA, et al. Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients. Mol Genet Metab. 2017;12:2-7.

TKT008 – Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome), Mol Genet Metab. 2007; 90(3): 329-337

TKT024 - Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med. 2006 Aug;8(8):465-73 Erratum in: Genet Med. 2006 Sep;8(9):599.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ELAPRASE é uma formulação de idursulfase, forma purificada da iduronato-2-sulfatase, uma enzima lisossômica. A idursulfase é produzida por tecnologia de DNA recombinante em linhagens de células humanas, conferindo um perfil de glicosilação humano, que é análogo à enzima de ocorrência natural.

Mecanismo de ação

A síndrome de Hunter é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X causada por níveis insuficientes de enzima lisossomal iduronato-2-sulfatase. A Iduronato-2-sulfatase (I2S) cataboliza os glicosaminoglicanos dermatan sulfato e heparan sulfato, por clivagem de porções de sulfato ligadas a oligossacarídeos. Devido à ausência ou deficiência da enzima I2S em pacientes com síndrome de Hunter, os GAGs se acumulam progressivamente nos lisossomas de uma variedade de células, levando ao ingurgitamento celular, a organomegalia, a destruição de tecido e a disfunção do sistema de órgãos.

A idursulfase é uma forma purificada da I2S humana e é produzida por tecnologia de DNA recombinante em linhagem celular humana. A idursulfase é expressa como uma única cadeia polipeptídica de 550 aminoácidos, que, após a remoção de um peptídeo sinal, é segregada como uma glicoproteína de 525 aminoácidos. A enzima contém 8 locais de glicosilação ligados a N que são ocupados por cadeias de oligossacarídeos do tipo complexo, híbrido e de alta manose. A idursulfase tem um peso molecular de aproximadamente 76 kD.

O tratamento de pacientes com síndrome de Hunter com idursulfase intravenosa fornece enzima exógena para absorção pelos lisossomas celulares. Resíduos de manose-6-fosfato nas cadeias de oligossacarídeos permitem a ligação específica da enzima aos receptores M6P na superfície celular, levando à internalização celular da enzima, direcionando para lisossomas intracelulares e subsequente catabolismo de GAGs acumulados.

Farmacodinâmica

Foram observadas diminuições nos níveis urinários de GAG após o tratamento com ELAPRASE. A resposta do GAG urinário às alterações de dosagem de ELAPRASE é desconhecida, e a relação do GAG urinário com outras medidas de resposta clínica não foi estabelecida. Os pacientes que testaram positivo para anticorpos anti-idursulfase (Ab) experimentaram uma diminuição menos pronunciada nos níveis urinários de GAG.

Farmacocinética

A idursulfase é captada por mecanismos seletivos mediados por receptores que envolvem a ligação a receptores 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 peptídeos e os e aminoácidos; em consequência, não é de esperar que o compromisso renal e hepático afete a farmacocinética da idursulfase.

As características farmacocinéticas (PK) do ELAPRASE foram avaliadas em alguns estudos em pacientes com síndrome de Hunter. A área da curva tempo-concentração aumentou de forma proporcional, à medida que a dose aumentou de 0,15 mg/kg para 1,5 mg/kg após uma única infusão de 1 hora de ELAPRASE.

A PK foi avaliada na Semana 1 e na Semana 27 em 10 pacientes que receberam 0,5 mg/kg de ELAPRASE semanalmente na forma de infusão de 3 horas no estudo TKT024 (ver Tabela 4). Não houve diferenças nos parâmetros PK como resultado da repetição da dosagem do ELAPRASE. O tempo para a concentração sérica máxima (Tmáx) geralmente coincidiu com o fim da infusão do ELAPRASE.

Tabela 4 - Parâmetros Farmacocinéticos Médios no Estudo TKT024 (n=10)[a]

Parâmetros farmacocinéticos	Semana 1 (DP)	Semana 27 (DP)
C_{max} (µg/mL)	1,5 (0,6)	1,1 (0,3)
AUC (min x µg/mL)	206 (87)	169 (55)
$t_{1/2}$ (min)	44 (19)	48 (21)
Cl (mL/min/kg)	3,0 (1,2)	3,4 (1,0)
V_{ss} (% PC)	21 (8)	25 (9)

[a] n = 10 é um subconjunto de pacientes em TKT024 com parâmetros PK avaliáveis nas semanas 1 e 27.

No estudo TKT024EXT, no qual os pacientes receberam idursulfase 0,5 mg/ kg semanalmente como uma infusão de 3 horas, não houve alterações nos parâmetros de farmacocinética com dosagem repetida (semana 18, n = 68) e os parâmetros de farmacocinética foram semelhantes aos do estudo TKT024. Não houve efeito dos anticorpos anti-idursulfase IgG na PK da idursulfase.

A farmacocinética também foi avaliada no estudo HGT-ELA-038 em pacientes entre 16 meses e 7,5 anos de idade que receberam 0,5 mg/kg de ELAPRASE em infusão de 3h de duração. A farmacocinética foi avaliada na semana 1 (n=27) e na semana 27 (n=19) (vide **Tabela 5**). As concentrações séricas estavam abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) em todos os pontos de tempo em 8 dos 27 indivíduos (30%) na semana 27, e mensurável somente em alguns pontos de tempo nos demais 19 indivíduos (70%). Os perfis farmacocinéticos de todos os 11 indivíduos anticorpos-negativos na semana 27 foram similares aos perfis na semana 1. Os 8 indivíduos anticorpos-positivos com concentrações séricas mensuráveis, exibiram taxa de *depuração* significantemente altas na semana 27 quando comparada à semana 1. Maiores informações sobre a imunogenicidade na eficácia e segurança estão descritas no item 9. REAÇÕES ADVERSAS, Imunogenicidade.

Tabela 5 - Parâmetros Farmacocinéticos Médios no Estudo HGT-ELA-038 (n=27)

Parâmetro	**Média da Semana 1 (DP) n=27**	**Média da Semana 27 Anticorpos IgG anti-idursulfase negativo (DP)** n=11**	**Média da Semana 27 Anticorpos IgG anti-idursulfase positivo (DP)*** n=8**
$C_{máx}$ (µg/mL)	1,3 (0,8)	1,4 (0,4)	0,6 (0,5)

ASC0-∞ (min*µg/mL)	224,3 (76,9)	269,9 (78,3)	93,1 (81,8)
$t_{1/2}$ (min)	160 (69)	138(24)	64 (19)
Cl (mL/min/kg)	2,4 (0,7)	2,0 (1,0)	8,9 (6,1)
Vss (mL/Kg)	394 (423)	280 (102)	977 (653)

* Valores de t ½ estimados na fase terminal de 240 min até o último ponto de dados mensurável

**Pacientes na Semana 27 que testaram negativo para anticorpos IgG anti-idursulfase

***Pacientes na Semana 27 que testaram positivo para anticorpos IgG anti-idursulfase

A exposição sistêmica (C_{max} e AUC0-∞) e a *depuração* (Cl e Vss) de ELAPRASE observados na semana 1 nos estudos TKT024 e HGT-ELA-038 estão resumidos na **Tabela 4**, na **Tabela 5 e na Tabela 6**.

Na análise, os pacientes no TKT024 foram segmentados por idade em populações pediátrica (5 a 11 anos; n = 11), adolescente (12 a 18 anos; n=8) e adulto (> 18 anos; n=9).*

Tabela 6 - Parâmetros farmacocinéticos em função da Idade nos Estudos TKT024 e HGT-ELA-038 (Semana 1)

	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)
$C_{máx}$ (µg/mL) Média ± DP	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
$ASC_{0-\infty}$ (min*µg/mL) Média ± DP	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (mL/min/kg) Média ± DP	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V_{ss} (mL/kg) Média ± DP	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	168 ± 32

Na Semana 1, ELAPRASE demonstrou comportamentos de exposição sistêmica (ou seja, Cmáx e ASC) e taxas de depuração (ou seja, CL) comparáveis em diferentes faixas etárias.

A exposição sistêmica (Cmáx e ASC0-∞) e a depuração (CL e Vss) do ELAPRASE observadas na semana 1 para os estudos TKT024 e HGT-ELA 038 estão resumidos na Tabela 8. Na análise, os pacientes dos estudos TKT024 e HGT-ELA-038 foram estratificados em cinco categorias de peso; < 20 kg, ≥ 20 e < 30 kg, ≥ 30 e < 40 kg, ≥ 40 e < 50 kg e ≥ 50 kg.

Tabela 7 - Parâmetros farmacocinéticos em função do peso corporal nos estudos TKT024 e HGT-ELA-038 (Semana 1)

Peso (kg)	<20 (n=17)	≥ 20 e < 30 (n=18)	≥ 30 e < 40 (n=9)	≥ 40 e < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
$C_{máx}$ (µg/mL) Média ± DP	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
$ASC_{0-\infty}$ (min*µg/mL) Média ± DP	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 ± DP	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V_{ss} (mL/kg) Média ± DP	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Os principais parâmetros farmacocinéticos para ELAPRASE foram comparáveis entre os diferentes grupos de peso. Esses resultados indicam que a exposição sistêmica total e a taxa de *depuração* do ELAPRASE não são afetadas pelo peso corporal. No entanto, observou-se maior volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vss) nos grupos de menor peso.

De forma geral, não houve tendência aparente nem para a exposição sistêmica nem para taxa de *depuração* de ELAPRASE em relação a idade ou ao peso corporal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes tratados com ELAPRASE podem desenvolver reações relacionadas à infusão [ver 9. REAÇÕES ADVERSAS]. Em estudos clínicos, as reações relacionadas à infusão mais comuns incluíram reações cutâneas (erupção cutânea, prurido e urticária), pirexia, cefaleia, hipertensão e rubor. As reações relacionadas à infusão foram tratadas ou amenizadas pela redução da taxa de infusão, interrupção da infusão, ou por administração de medicamentos, como anti-histamínicos, antipiréticos, corticosteroides de baixa dose (prednisona e metilprednisolona), ou nebulização com beta-agonista. Nenhum paciente interrompeu o tratamento com ELAPRASE devido a uma reação à infusão durante os estudos clínicos.

Reações graves relacionadas à infusão têm sido relatadas em pacientes com doença subjacente grave das vias aéreas. Portanto, especificamente esses pacientes devem ser monitorados de perto e infundidos com ELAPRASE em um ambiente clínico adequado. Considere adiar a infusão de ELAPRASE em pacientes que apresentam uma doença respiratória febril aguda. Pacientes que usam oxigênio suplementar devem ter este tratamento prontamente disponível durante a infusão no caso de uma reação relacionada à infusão.

As reações anafilactóides/anafiláticas, que têm potencial para serem fatais, têm sido observadas em alguns pacientes tratados com ELAPRASE até vários anos após o início do tratamento. Sintomas emergentes tardios e sinais de reações anafilactóides/anafiláticas foram observados até 24 horas após uma reação inicial. Se uma reação anafilactóide/anafilática ocorrer, a infusão de ELAPRASE deve ser imediatamente suspensa e iniciados o tratamento apropriado e a observação. Os padrões médicos atuais para o tratamento de emergência devem ser seguidos. Pacientes que apresentam reações anafilactóides/anafiláticas graves ou refratárias podem exigir um acompanhamento clínico prolongado.

Uso em crianças

O uso de ELAPRASE demonstrou ser seguro em crianças e adolescentes entre 16 meses e 18 anos de idade.

O perfil de segurança para doses semanais de 0,5 mg/kg de ELAPRASE foi similar ao observado em estudos clínicos anteriores, com exceção do vômito.

Nos pacientes de 16 meses a 5 anos de idade, não há dados disponíveis demonstrando a melhoria dos sintomas relacionados à doença ou dos desfechos clínicos em longo prazo. No entanto, o tratamento com ELAPRASE reduziu o volume do baço de modo similar ao observado em adultos e em crianças maiores de 5 anos de idade. A segurança e eficácia em pacientes com idade inferior a 16 meses ainda não foi estabelecida.

Uso em idosos

Os estudos clínicos realizados com o ELAPRASE não incluíram pacientes com idade igual ou superior a 65 anos.

Pacientes com deleção completa/grande rearranjo de genótipo

Pacientes com deleção completa estão mais sujeitos a manifestar uma forma grave de MPS II quando comparados com outros genótipos conhecidos. Pacientes pediátricos com deleção completa/grande rearranjo de genótipo possuem alta probabilidade de desenvolver anticorpos, incluindo anticorpos neutralizantes (AcN), em resposta ao ELAPRASE. Pacientes com esse genótipo possuem alta probabilidade de desenvolver reações adversas relacionadas à infusão e tendem a demonstrar uma resposta menor, como avaliado pela queda nos níveis de GAG urinário, tamanho do fígado e volume do baço, quando comparados aos pacientes com genótipo *missense*. Em geral, pacientes com o genótipo de mutação *frameshift*/*splice* desenvolvem respostas aos anticorpos entre as observadas em pacientes com genótipos de deleção completa/amplo rearranjo e o genótipo *missenses*. No entanto, em estudos clínicos, foi observado que alguns indivíduos com genótipo de deleção completa e altos títulos de anticorpos apresentaram uma resposta terapêutica semelhante ou melhor do que alguns pacientes com um genótipo de mutação *missense* e nenhuma resposta aos anticorpos.

Fertilidade

Não foram estudadas nos ensaios clínicos mulheres heterozigotas.

Não foram realizados estudos de fertilidade em humanos. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em doses intravenosas até 5 mg/kg de ELAPRASE administrado duas vezes na semana (cerca de 1.6 vezes a dose semanal recomendada para humanos com base na área de superfície corporal) em estudos reprodutivos realizados em ratos machos.

Uso em mulheres grávidas (Categoria C)

Não existem estudos adequados e bem controlados com o uso de ELAPRASE em mulheres grávidas. Os dados disponíveis de um pequeno número de casos pós-comercialização com o uso de ELAPRASE na gravidez são insuficientes para informar os riscos associados ao medicamento para grandes defeitos congênitos, aborto espontâneo ou resultados maternos ou fetais adversos. Em um estudo de reprodução animal, nenhuma evidência de efeitos adversos no desenvolvimento pré e pós-natal foi observada com a administração intravenosa de idursulfase duas vezes por semana a ratas grávidas desde o 6º dia de gestação até o 19º dia de lactação em cerca de 4 vezes a dose semanal humana recomendada de 0,5 mg/kg com base na área de superfície corporal.

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

Lactação

Desconhece-se se a idursulfase é excretada no leite humano. Os dados disponíveis em animais mostraram excreção da idursulfase no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de ELAPRASE e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre a criança amamentada por ELAPRASE ou pela condição materna subjacente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Insuficiência hepática

Como a idursulfase não é eliminada através de mecanismos hepáticos, acredita-se que pacientes com insuficiência hepática não responderiam de forma diferente ao tratamento com ELAPRASE, e, portanto, não exigiriam um ajuste de dose.

Insuficiência Renal

Como a idursulfase não é eliminada através de mecanismos renais, acredita-se que pacientes com insuficiência renal não responderiam de forma diferente ao tratamento com ELAPRASE, e, portanto, não exigiriam um ajuste de dose.

Este medicamento contém 3,15 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos para verificar a interação medicamentosa com ELAPRASE. Como a idursulfase é em si uma enzima, ela seria uma candidata improvável para interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

ELAPRASE, solução injetável, tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

Usar Técnicas de Assepsia.

1. Determine o volume total de ELAPRASE a ser administrado e o número de frascos necessários, com base no peso corpóreo do paciente e na dose recomendada de 0,5 mg/kg.

   Peso corpóreo (kg) x 0,5 mg por kg de ELAPRASE ÷ 2 mg por mL = Volume total de ELAPRASE, em mL.

   Volume total de ELAPRASE, em mL ÷ 3 mL por frasco = Número de frascos

   Determine o número necessário de frascos a partir dos quais será retirado o volume a ser administrado. Retire a quantidade necessária de frascos da geladeira para permitir que atinjam a temperatura ambiente.
2. Proceda à inspeção visual de cada um dos frascos de ELAPRASE para verificar se a solução está clara a levemente opalescente ou incolor. Não utilize a solução caso esteja com alguma coloração ou com partículas. Não agite os frascos.
3. Retire o volume calculado do número apropriado de frascos.
4. Dilua o volume total de ELAPRASE em 100 mL de solução 0,9% de cloreto de sódio para injeção, USP. Uma vez diluída a solução na bolsa de infusão, homogeneíze gentilmente sem agitar. A solução diluída pode ser armazenada em geladeira por um período de até 24 horas.
5. ELAPRASE é fornecido em frascos de uso único. Caso nem todo o conteúdo de um determinado frasco tenha sido utilizado, o restante deverá ser desprezado de acordo com os requisitos locais de disposição de materiais.

ELAPRASE deve ser administrado apenas por via intravenosa.

Posologia

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

ELAPRASE é uma solução concentrada para infusão intravenosa e deve ser diluída antes da administração, em 100 mL de solução 0,9% de cloreto de sódio para injeção, USP. Cada frasco de ELAPRASE contém uma solução de 2,0 mg/mL de idursulfase (6,0 mg) equivalente a 6 mg de proteína, em um volume de 3 mL, somente para uma única utilização. Recomenda-se o uso de uma bomba de infusão com um filtro de 0,2 µm.

O volume total de infusão deve ser administrado em um período de 3 horas, o qual pode ser gradualmente reduzido para 1 hora caso nenhuma reação relacionada a infusão seja observada. Podem ser necessários períodos mais longos de infusão dependendo da reação do paciente, no entanto, o período total de infusão não deve ser maior que 8 horas (vide 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO). A velocidade inicial de infusão deve ser de 8 mL/h durante os primeiros 15 minutos. Se a infusão estiver sendo bem tolerada pelo paciente, pode-se aumentar a velocidade em 8 mL/h a cada 15 minutos para que seja administrado todo o volume no período desejado. Contudo, em nenhum momento durante a infusão, a velocidade poderá exceder 100 mL/h. Se ocorrerem reações durante a infusão com ELAPRASE, a velocidade da administração deve ser reduzida e/ou temporariamente interrompida ou descontinuada, com base na avaliação clínica do paciente (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). ELAPRASE não deve ser administrado com outros medicamentos no mesmo equipo de infusão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao medicamento estão listadas na Tabela 9. As informações estão classificadas por frequência de reações adversas ao medicamento (muito comum ≥1/10; comum entre ≥1/100 e <1/10; incomum entre ≥ 1/1.000 e <1/100; rara entre ≥ 1/10.000 e < 1/1.000; muito rara < 1/10.000). Dentro de cada agrupamento de frequências, efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

As reações mais comuns são reações relacionadas à infusão, incluindo reações cutâneas (erupção cutânea, prurido, urticária e eritema), pirexia, rubor, chiado, dispneia, cefaleia, vômito, dor abdominal, náusea e dor no peito. Uma reação relacionada à infusão foi definida como um EA que ocorreu no dia da infusão (ou seja, dentro de 24 horas após receber uma infusão), começou durante ou após a infusão, foi julgado como possivelmente ou provavelmente relacionada ao medicamento do estudo, e não foi associada a testes ou avaliações definidas pelo protocolo.

Tabela 8 - Reações Adversas ao Medicamento (ADRs) relatadas com ELAPRASE

Classe de sistema de órgãos	**Categoria de Incidência**	**Reação Adversa ao Medicamento (Termo Preferido)**
Distúrbios do sistema imunológico	Frequência não conhecida	Reação anafilactóide/ anafilática
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum:	Cefaleia
Distúrbios cardíacos	Comum:	Cianose Arritmia Taquicardia
Distúrbios vasculares	Muito comum:	Rubor
	Comum:	Hipertensão Hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácico e do mediastino	Muito comum:	Sibilo Dispneia

Classe de sistema de órgãos	Categoria de Incidência	Reação Adversa ao Medicamento (Termo Preferido)
	Comum	Hipóxia Broncoespasmo
	Incomum:	Taquipneia
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum:	Vômito Dor abdominal Náusea
	Comum:	Língua inchada Dispepsia
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Muito comum:	Urticaria Erupção cutânea Prurido Eritema
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Muito comum: Comum:	Pirexia Dor no Peito Inchaço no local da infusão Edema na face Edema periférico
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento	Muito comum:	Reação relacionada à infusão

Estudos Clínicos
TKT024

As reações adversas mais comuns no estudo de 53 semanas (TKT024) foram reações relacionadas à infusão. Todas foram relatadas como leves a moderadas em intensidade. 202 reações relacionadas à infusão foram relatadas em 22 dos 32 pacientes após a administração de 1580 infusões semanais; 145 reações relacionadas à infusão foram relatadas em 22 dos 32 pacientes após a administração de 1629 infusões uma vez a cada duas semanas. A frequência de reações relacionadas à infusão diminuiu ao longo do tempo com a continuidade do tratamento com ELAPRASE.

No estudo clínico TKT024, reações adversas graves foram as seguintes: Quatro pacientes apresentaram um episódio de hipóxia durante uma ou várias infusões, o que exigiu oxigenoterapia em 3 pacientes com doença obstrutiva subjacente grave das vias aéreas (2 com traqueostomia). O episódio mais grave ocorreu em um paciente com doença respiratória febril e foi associado a hipóxia durante a infusão, resultando em uma convulsão de curta duração. No último paciente, que apresentava doença subjacente menos grave, a resolução espontânea ocorreu logo após a infusão ser interrompida. Esses eventos não se repetiram com infusões subsequentes usando uma taxa de infusão mais lenta e administração de medicamentos pré-infusão, geralmente com corticosteroides de baixa dose, anti-histamínicos e nebulização com beta-agonista.

A **Tabela 9** apresenta reações adversas ao medicamento para ELAPRASE no ensaio clínico controlado por placebo TKT024 e representa um subconjunto dos dados apresentados na **Tabela 8.**

Tabela 9 - Reações adversas ao medicamento para ELAPRASE em comparação com os controles no Estudo Clínico controlado por Placebo de 53 semanas, TKT024, (0,5 mg/kg de ELAPRASE Semanal ou a Cada Duas Semanas)

Classe de Sistema de Órgão Reação adversa ao medicamento (Termo preferido)	**ELAPRASE (0,5 mg/kg semanalmente) N=32**	**ELAPRASE (0,5 mg/kg a cada duas semanas) N=32**	**Placebo N=32**
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	19 (59,4%)	21 (65,6%)	14 (43,8%)
Distúrbios Cardíacos			
Cianose	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)
Arritmia	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)
Taquicardia	1 (3,1%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)
Distúrbios Vasculares			
Hipertensão	8 (25%)	5 (15,6%)	7 (21,9%)
Rubor	5 (15,6%)	5 (15,6%)	6 (18,8%)
Hipotensão	3 (9,4%)	2 (6,3%)	4 (12,5%)
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino			
Sibilo	5 (15,6%)	5 (15,6%)	5 (15,6%)
Dispneia	4 (12,5%)	3 (9,4%)	9 (28,1%)
Broncoespasmo	3 (9,4%)	2 (6,3%)	5 (15,6%)
Taquipneia	2 (6,3%)	0 (0%)	2 (6,3%)
Hipóxia	1 (3,1%)	3 (9,4%)	1 (3,1%)
Distúrbios Gastrointestinais			
Dor abdominal	11 (34,4%)	17 (53,1%)	11 (34,4%)
Náusea	7 (21,9%)	9 (28,1%)	9 (28,1%)
Dispepsia	4 (12,5%)	4 (12,5%)	0 (0%)
Língua inchada	2 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo			
Prurido	10 (31,3%)	6 (18,8%)	5 (15,6%)
Erupção cutânea	8 (25%)	11 (34,4%)	11 (34,4%)
Urticária	5 (15,6%)	4 (12,5%)	0 (0%)
Eritema	2 (6,3%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor no peito	5 (15,6%)	3 (9,4%)	0 (0%)
Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração			
Reação relacionada à infusão	22 (68,8%)	22 (68,8%)	21 (65,6%)
Pirexia	20 (62,5%)	18 (56,3%)	19 (59,4%)
Inchaço no local da infusão	4 (12,5%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)
Edema da face	1 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Edema periférico	2 (6,3%)	0 (0%)	1 (3,1%)

Pós-Comercialização

Na experiência pós-comercialização, sintomas e sinais tardios de reações anafilactóide/anafilática foram observados até 24 horas após o tratamento inicial e recuperados a partir de uma reação inicial.

As reações adversas mais sérias relacionadas à infusão com ELAPRASE foram reações anafiláticas e alérgicas (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Segurança em Crianças

Em um estudo de segurança, aberto, com duração de 53 semanas (HGT-ELA-038), incluindo 20 crianças com idade entre 16 meses e 4 anos, e 8 crianças entre 5 e 7 anos no início do estudo, o perfil de segurança para doses semanais de 0,5 mg/kg de ELAPRASE foi similar ao observado em estudos clínicos anteriores, com quase todas as reações adversas sendo relacionadas a infusão, com exceção do vômito.

Estudo clínico em pacientes com 7 anos ou menos

Um estudo de segurança de 53 semanas, aberto, de braço único, com tratamento de ELAPRASE 0,5 mg/kg uma vez por semana, foi realizado em pacientes com síndrome de Hunter, com idades entre 16 meses e 4 anos (n=20) e idades 5 a 7,5 anos (n=8). Os pacientes apresentaram reações adversas semelhantes as observadas em ensaios clínicos em pacientes com 5 anos ou mais, após o tratamento com ELAPRASE, sendo as reações adversas mais comuns as de hipersensibilidade (57%). Uma maior incidência das seguintes reações de hipersensibilidade comuns foi relatada nesta faixa etária mais jovem: pirexia (36%), erupção cutânea (32%) e vômito (14%). As reações adversas graves mais comuns ocorrendo em pelo menos 10% dos pacientes (≥3 pacientes) incluiu: broncopneumonia/pneumonia (18%), infecção de ouvido (11%) e pirexia (11%).

Vinte e sete pacientes tiveram resultados de análise genotípica: 15 pacientes tiveram deleção completa de gene, grande rearranjo genético, *nonsense*, *frameshift* ou mutação *splice* e 12 pacientes tiveram mutações *missense*.

Os resultados de segurança demonstraram que pacientes com deleção genética completa, grande rearranjo gênico, mutações *nonsense, frameshift* ou mutação *splice* têm maior probabilidade de apresentar reações de hipersensibilidade e reações adversas graves após a administração de ELAPRASE, em comparação aos pacientes com mutações *missense.* A Tabela 10 resume essas descobertas.

Table 10. Impacto do status do anticorpo e mutações genéticas na ocorrência de reações adversas graves e hipersensibilidade em pacientes com 7 anos ou menos tratados com ELAPRASE

		Anticorpo Anti-idursulfase (Ab)		Anticorpo Anti-idursulfase neutralizante (Nab)	
	Total	**Positivo**	**Negativo**	**Positivo**	**Negativo**
Status do anticorpo reportadoo (pacientes)	28	19	9	15	13
Reações Adversas Graves* (pacientes)	13	11	2	9	4
Hipersensibilidade (pacientes)	16	12	4	10	6
Pacientes com dados genotípicos	27				

Mutações	Mutação *Missense* (n=12)	Status Anticorpo	12	3	9	1	11
		Reações Adversas Graves	2	0	2	0	2
		Reações de hipersensibilidade	5	1	4	0	5
	Deleção complete do gene, Grande Rearranjo Gênicot, Mutações *Nonsense, Frameshift, Splice Site* (n=15)	Status Anticorpo	15	15	0	13	2
		Reações Adversas Graves	9	9	0	7	2
		Reações de hipersensibilidade	11	11	0	10	1

* Reações Adversas Graves incluem: broncopneumonia/pneumonia, infecções ouvido e pirexia.

Imunogenicidade

Em 4 estudos clínicos (TKT08, TKT018, TKT024, TKT024EXT) que avaliaram a imunogenicidade, 53/107 (50%) pacientes expostos ao ELAPRASE desenvolveram anticorpos IgG anti-idursulfase. Todas as amostras de soro positivas para IgG foram testadas para a atividade de anticorpos neutralizantes (NAb). Um máximo de 26 de 107 pacientes (24,3%) testou positivo para qualquer NAb em algum momento durante o tratamento com idursulfase.

Em uma análise pós-hoc da imunogenicidade no TKT024/024EXT, aproximadamente metade (51%) dos pacientes expostos ao ELAPRASE semanal 0,5 mg/kg durante 2 anos desenvolveram uma resposta de anticorpos e 13% desenvolveram uma resposta neutralizante persistente definida como 3 amostras consecutivas positivas para NAb. Não houve associação estatisticamente significativa entre o status de anticorpos e o efeito do ELAPRASE nos desfechos clínicos (6MWT ou %FVC). Todos os grupos de status de anticorpos apresentaram melhora com ELAPRASE, embora a magnitude do efeito tenha sido menos acentuada em pacientes com anticorpos positivos. Da mesma forma, os níveis de uGAG diminuíram em todos os grupos de status de anticorpos, mas houve uma diminuição leve a moderada na magnitude da resposta do uGAG induzida pelo ELAPRASE em pacientes com anticorpos, anticorpos neutralizantes e aqueles que testaram positivo para anticorpos em pelo menos três visitas consecutivas.

O estudo clínico HGT-ELA-038 avaliou a imunogenicidade em crianças de 16 meses a 7,5 anos. Durante o estudo de 53 semanas, 67,9% (19 de 28) dos pacientes apresentaram pelo menos uma amostra de sangue que deu positivo para anticorpos anti-ELAPRASE, e 57,1% (15 de 28) testaram positivo para anticorpos em pelo menos três consultas consecutivas do estudo. Cinquenta e quatro por cento desses pacientes testaram positivo para anticorpos neutralizantes pelo menos uma vez e metade dos pacientes testaram positivos para neutralizantes em pelo menos três consultas consecutivas do estudo.

Houve uma clara ligação entre genótipo e imunogenicidade. Todos os pacientes com genótipo de deleção completa/amplo rearranjo desenvolveram anticorpos, e a maioria deles (7/8) também testou positivo para anticorpos neutralizantes em pelo menos 3 ocasiões consecutivas. Todos os pacientes com o genótipo de mutação do local *frameshift/splice* desenvolveram anticorpos e 4/6 também testaram positivo para anticorpos neutralizantes

em pelo menos 3 visitas consecutivas do estudo. Os pacientes com anticorpos negativos foram encontrados exclusivamente no grupo de genótipo da mutação *missense*.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há informações limitadas sobre sobredose com ELAPRASE. Evidências sugerem que os pacientes podem apresentar uma reação anafilactóide devido à superdose.

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

Registro - 1.2627.0001.001-5

Importado e Registrado por:

Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.

CNPJ 11.635.171/0001-03

Itapevi, Brasil

Produzido por:

Bora Pharmaceuticals Injectables Inc.

Baltimore, Estados Unidos da América

Ou por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen, Alemanha

Vide cartucho para confirmar o local de fabricação do produto.

SAC 0800-7710345

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

ELA_1224_0426_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/04/2026.

ELAPRASE®

idursulfase

APRESENTAÇÃO

Solução injetável, 2 mg/mL. Embalagem com 1 frasco-ampola com 3 mL.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém 2,0 mg de idursulfase (6,0 mg por frasco).

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

1. INDICAÇÕES

ELAPRASE está indicado para o tratamento de pacientes com a síndrome de Hunter (ou Mucopolissacaridose II-MPS II).

ELAPRASE tem demonstrado melhorar a capacidade de caminhar destes pacientes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de ELAPRASE foram demonstradas em três estudos. Esses estudos foram complementados pela demonstração de administração segura pelo estudo HGT-ELA-038 em crianças de 16 meses a 7,5 anos de idade.

Um total de 108 pacientes do sexo masculino com síndrome de Hunter foi incluído em 2 estudos clínicos randomizados controlados por placebo, e aqueles que concluíram os estudos clínicos continuaram o tratamento em 2 estudos de extensão abertos.

Estudos TKT008, TKT018

Em um estudo de Fase I/II de 24 semanas, duplo-cego, controlado por placebo (TKT008), 12 pacientes com síndrome de Hunter foram recrutados e 9 pacientes receberam tratamento com idursulfase em doses de 0,15 mg/kg (N = 3), 0,5 mg/kg (N=3) e 1,5 mg/kg (N=3) em semanas alternadas; 3 pacientes foram randomizados para placebo. A idade dos pacientes variou de 6 a 20 anos. Neste estudo, os níveis de GAG diminuíram em todos os pacientes tratados em comparação ao placebo. Além disso, os volumes hepático e esplênico diminuíram em todos os pacientes tratados com ELAPRASE. A função pulmonar (medida pela capacidade vital forçada (FVC) e volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) também melhorou nos grupos de dose de 0,5 e 1,5 mg/kg.

Os 12 pacientes do estudo controlado por placebo de Fase I/II foram posteriormente inscritos em um estudo de extensão aberto (TKT018). Após aproximadamente 8 a 18 meses do início do tratamento com ELAPRASE, todos os pacientes passaram para uma dose de 0,5 mg/kg a cada duas semanas. Os pacientes tratados por até 66 meses

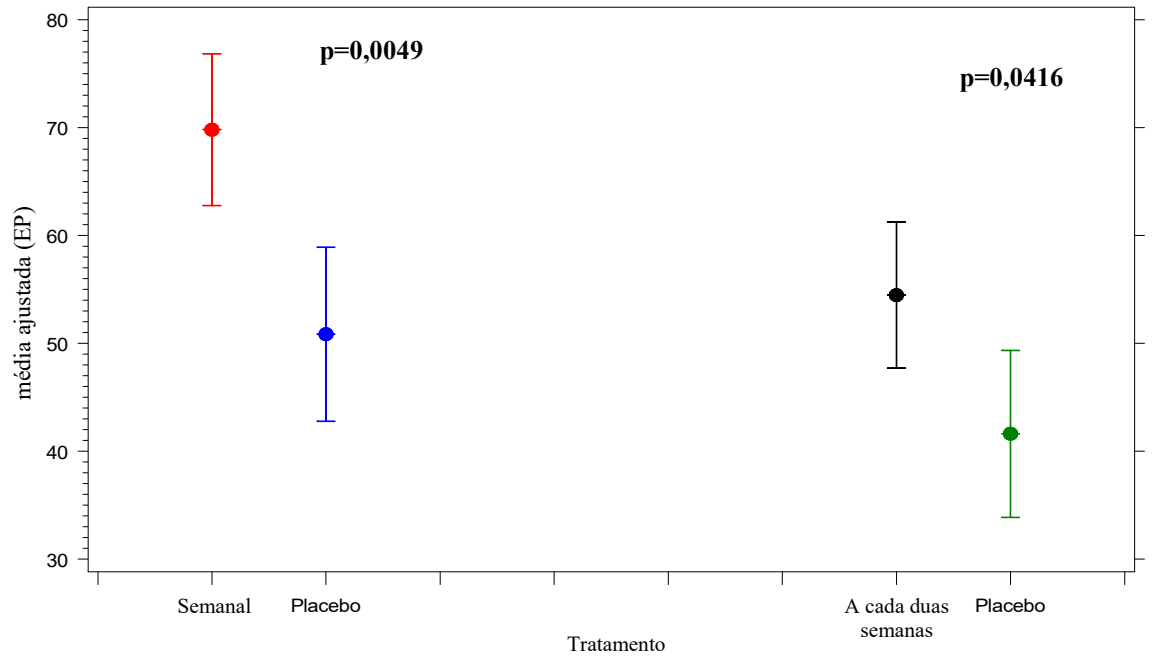
apresentaram diminuição ou normalização dos volumes hepático e esplênico, estabilizados no teste de caminhada de 6 minutos (ou 6MWT). Seis dos 12 pacientes tratados apresentaram níveis de GAG na urina abaixo do limite superior do normal (definido como 126,6 µg GAG/mg creatinina) na última observação do estudo.

Estudos TKT 024/024EXT

Em um estudo clínico de 53 semanas randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (TKT024), 96 pacientes com síndrome de Hunter receberam ELAPRASE 0,5 mg/kg por semana (N=32) ou a cada duas semanas (N=32), ou placebo (N=32). A idade dos pacientes variou de 5 a 31 anos. O estudo incluiu pacientes com deficiência documentada na atividade da enzima iduronato-2-sulfatase que tinham uma porcentagem da capacidade vital forçada predita (%FVC predita) inferior a 80%, e um amplo espectro de gravidade da doença. A avaliação do desfecho de eficácia primária foi a distância percorrida durante o teste de caminhada de seis minutos (6-MWT) como medida de resistência e %FVC predita como medida de função pulmonar. O desfecho primário foi a pontuação composta de dois componentes baseado na soma das classificações da alteração a partir do basal até a Semana 53 no 6-MWT e %FVC predita entre o grupo tratado com ELAPRASE semanal e o grupo placebo. No estudo de extensão (TKT024EXT) no qual todos os pacientes recebiam idursulfase semanal, aumentos médios estatisticamente significativos do tratamento basal foram observados na distância percorrida no 6-MWT na maioria dos tempos testados, com aumentos médios e percentuais significativos variando de 13,7 m a 41,5 m (máximo no mês 20) e de 6,4% a 13,3%, respectivamente, (máximo no mês 24). Na maioria dos momentos testados, os pacientes do grupo Semanal original do TKT024 melhoraram sua distância percorrida em maior medida do que os pacientes nos outros 2 grupos de tratamento.

No estudo TKT024, o desfecho primário composto de 2 componentes diferiu significativamente do placebo tanto para os grupos de tratamento semanal quanto a cada duas semanas (EOW) (idursulfase semanal vs. placebo, p=0,0049 (ver Figura 1); EOW idursulfase vs. placebo, p=0,0416).

Figura 1. Média Ajustada, Pontuações Compostas de Dois Componentes Classificadas no Basal e na Semana 53: grupos semanais e EOW (estudo TKT024)



Análises individuais dos componentes da pontuação composta mostraram que, para o 6MWT, a diferença da média ajustada do grupo de idursulfase semanal em metros percorridos a partir do basal até a Semana 53 foi de 35,1 metros em relação ao placebo (p=0,0131). O percentual de FVC predito no grupo semanal foi 4,3% maior em relação ao placebo (p=0,0650, ver Tabela 1).

Como os pacientes com síndrome de Hunter têm distúrbios intrínsecos de crescimento devido à displasia esquelética, as alterações absolutas de volume no FVC também foram avaliadas. As alterações médias ajustadas a partir do basal até a Semana 53 no FVC absoluto mostraram um efeito significativo no grupo tratado com ELAPRASE semanal em comparação com o placebo (diferença de 0,19 L p=0,0011), como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Alteração a partir do basal no 6MWT e FVC, comparado ao Placebo (N=32/grupo de tratamento) na Semana 53. (Estudo TKT024)

	Alteração da Média Ajustada a partir do basal (EP) [a]	**Diferença em comparação com o placebo (SE)** [a]	**Intervalo de confiança de 95%**	**Valor-p** [b]
Distância Total Percorrida no 6MWT (metros)				
Idursulfase semanal	37,0 (10,9)	35,1 (13,7)	7,66, 62,5	0,0131
FVC (% do normal predito)				
Idursulfase semanal	1,3 (1,7)	4,3 (2,3)	-0,3, 8,8	0,0650
FVC (L)				
Idursulfase semanal	0,18 (0,04)	0,19 (0,06)	0,08, 0,3	0,0011

[a] Médias ajustadas (LS) e erros padrão (SEs) do modelo ANCOVA ajustado
[b] Os efeitos do modelo são região, tratamento, idade do paciente no basal (3 níveis) e gravidade do 6MWT ou FVC no basal [dependendo da análise] (3 níveis).

Também foi observada melhora na função respiratória na análise do valor absoluto de FEV1 associado ao melhor valor absoluto de FVC ou o melhor esforço (se os valores de FVC fossem idênticos). Um total de 11/31 (36%) pacientes do grupo ELAPRASE semanal e 5/31 (16%) pacientes do grupo placebo apresentaram um aumento no FEV1 de pelo menos 200 mL antes ou na Semana 53, indicando uma melhora relacionada à dose na obstrução das vias aéreas. Os pacientes do grupo tratado com ELAPRASE semanal apresentaram uma melhora média clinicamente significativa de 15% no FEV_1 na Semana 53. No estudo de extensão (TKT024EXT), foram observados aumentos estatisticamente significativos a partir do tratamento basal no volume absoluto de FVC para na maioria das visitas para todos os pacientes e para cada um dos grupos de tratamento anteriores do TKT024. As alterações médias variaram de 0,07 L a 0,31 L e as alterações percentuais variaram de 6,3% a 25,5% (máximo no mês 30). As alterações médias e percentuais a partir do tratamento basal foram maiores no grupo TKT024 Semanal em todos os momentos. O percentual de FVC predita permaneceu estável em todos os pacientes com síndrome de Hunter tratados por 2 a 3 anos com idursulfase 0,5 mg/kg semanalmente.

A atividade ELAPRASE também foi avaliada medindo alterações nos níveis de GAG na urina, volumes hepático e esplênico (Tabela 2), e alterações na massa ventricular esquerda.

Tabela 2. Alteração a Partir do Basal nos Volumes Hepático e Esplênico, comparado com Placebo (n=32/grupo de dose) na Semana 53 (Estudo TKT024)

	Alteração da Média Ajustada a partir do Basal (EP) [a]	**Diferença em Comparação com o placebo (EP)** [a]	**Intervalo de confiança de 95%**	**Valor-p** [b]
Volume hepático (% de alteração)				
Idursulfase semanal	-25,6 (1,7)	-25,2 (2,2)	-29,6, -20,8	< 0,0001
Volume esplênico (% de alteração)				
Idursulfase semanal	-25,1 (3,5)	-33,2 (4,8)	-42,8, -23,6	< 0,0001

[a] Médias Ajustadas (LS) e EPs do modelo ANCOVA ajustado
[b] Os efeitos do modelo são região, tratamento, idade do paciente no basal e volume hepático ou esplênico no basal [dependendo da análise] (3 níveis).

No grupo de tratamento semanal (Estudo TKT024), os volumes hepático e esplênico foram estatisticamente e significativamente menores em comparação com o placebo ($p<0,0001$). Um subconjunto de pacientes nos grupos de tratamento semanal e placebo teve hepatomegalia no basal (25 pacientes no ELAPRASE semanal e 23 no placebo). Dos 25 pacientes com fígados anormalmente aumentados no basal no grupo de tratamento de ELAPRASE semanal, 20 pacientes (80%) apresentaram reduções no volume hepático para dentro da faixa normal até a Semana 53. Em contraste, apenas 1 paciente no grupo placebo apresentou um volume hepático normal na Semana 53.

A maioria dos pacientes em todos os 3 grupos de tratamento apresentou um volume esplênico normal no basal. Nove dos 32 pacientes do grupo ELAPRASE semanal apresentavam baços anormalmente aumentados no basal. Desses 9 pacientes, 6 apresentaram baços que permaneceram aumentados até a Semana 53 e 3 pacientes apresentaram volumes esplênicos que normalizaram até a Semana 53.

A diminuição dos volumes hepático e esplênico na semana 53 foi mantida durante o estudo de extensão (TKT024EXT) em todos os pacientes, independentemente da designação prévia de tratamento no TKT024. Setenta e um dos 94 pacientes apresentavam hepatomegalia no basal. O volume hepático normalizou-se no Mês 24 para 73% (52 de 71) desses pacientes. Além disso, o volume médio do fígado diminuiu próximo a uma extensão máxima no Mês 8 em todos os grupos de tratamento do TKT024, aumentando ligeiramente a partir deste nadir no Mês 36. Diminuições no volume médio do fígado foram observadas independentemente da idade, gravidade da doença, status de anticorpos IgG ou status de anticorpo neutralizante. Para a população do estudo como um todo, o volume médio do baço também diminuiu rapidamente após o início da idursulfase e permaneceu bem abaixo do volume basal médio durante o estudo de extensão.

As mulheres heterozigotas não foram estudadas por nossos ensaios clínicos.

Estudo HGT-ELA-038

Um estudo aberto, multicêntrico, braço-único (HGT-ELA-038) foi conduzido para avaliar a segurança das infusões de ELAPRASE em pacientes do sexo masculino com a Síndrome de Hunter de 16 meses a 7,5 anos de idade. Além disso, o estudo avaliou a eficácia, resultados clínicos e a farmacocinética de ELAPRASE nessa população de pacientes.

A segurança foi monitorada ao longo do estudo pelas avaliações de eventos adversos (EAs), medicamentos e procedimentos cirúrgicos concomitantes, sinais vitais, exames físicos e testes laboratoriais clínicos (bioquímica clínica, hematologia e urinálise). Os testes para anticorpos anti-idursulfase foram realizados no basal e nas Semanas 9, 18, 27, 36, 45 e 53. O desfecho primário farmacodinâmico deste estudo foi a medição da depuração urinária de GAG. Os desfechos exploratórios de eficácia incluíram alteração média no tamanho do fígado e no volume esplênico medido por ultrassom.

Todos os grupos de pacientes apresentaram uma diminuição nos níveis urinários de uGAG, tamanho do fígado e volume esplênico após o início do tratamento com ELAPRASE. Pacientes com genótipo de deleção completa/ amplo rearranjo apresentaram uma diminuição menos acentuada nos níveis de uGAG do que pacientes com o genótipo de mutação *missense*. Nos pacientes com a genótipo de deleção completa/amplo rearranjo, a resposta inicial foi seguida por um aumento no tamanho do fígado para aproximadamente valores basais em 53 semanas e o volume esplênico também aumentou, mas permaneceu abaixo dos valores basais em 53 semanas. Pacientes com genótipo de *frameshift/splice* apresentaram resposta menos pronunciada ao ELAPRASE. Esses resultados baseados no genótipo são consistentes com a análise baseada em anticorpos, que mostrou que pacientes com anticorpos e anticorpos neutralizantes tiveram uma diminuição ligeiramente menos pronunciada no uGAG, tamanho do fígado e volume esplênico. No entanto, pacientes individuais com um genótipo de deleção completa/amplo rearranjo e altos títulos de anticorpos apresentaram uma resposta terapêutica semelhante ou melhor do que alguns pacientes com um genótipo de mutação *missense* e sem resposta a anticorpos.

Referências Bibliográficas

HGT-ELA-038: Giugliani R, Harmatz P, Jones SA, et al. Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients. Mol Genet Metab. 2017;12:2-7.

TKT008 – Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome), Mol Genet Metab. 2007; 90(3): 329-337

TKT024 - Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med. 2006 Aug;8(8):465-73 Erratum in: Genet Med. 2006 Sep;8(9):599.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ELAPRASE é uma formulação de idursulfase, forma purificada da iduronato-2-sulfatase, uma enzima lisossômica. A idursulfase é produzida por tecnologia de DNA recombinante em linhagens de células humanas conferindo um perfil de glicosilação humano, que é análogo à enzima de ocorrência natural.

Mecanismo de ação

A síndrome de Hunter é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X causada por níveis insuficientes de enzima lisossomal iduronato-2-sulfatase. A Iduronato-2-sulfatase (I2S) cataboliza os glicosaminoglicanos dermatan sulfato e heparan sulfato, por clivagem de porções de sulfato ligadas a oligossacarídeos. Devido à ausência ou deficiência da enzima I2S em pacientes com síndrome de Hunter, os GAGs se acumulam progressivamente nos lisossomas de uma variedade de células, levando ao ingurgitamento celular, a organomegalia, a destruição de tecido e a disfunção do sistema de órgãos.

A idursulfase é uma forma purificada da I2S humana e é produzida por tecnologia de DNA recombinante em linhagem celular humana. A idursulfase é expressa como uma única cadeia polipeptídica de 550 aminoácidos, que, após a remoção de um peptídeo sinal, é segregada como uma glicoproteína de 525 aminoácidos. A enzima contém 8 locais de glicosilação ligados a N que são ocupados por cadeias de oligossacarídeos do tipo complexo, híbrido e de alta manose. A idursulfase tem um peso molecular de aproximadamente 76 kD.

O tratamento de pacientes com síndrome de Hunter com idursulfase intravenosa fornece enzima exógena para absorção pelos lisossomas celulares. Resíduos de manose-6-fosfato nas cadeias de oligossacarídeos permitem a ligação específica da enzima aos receptores M6P na superfície celular, levando à internalização celular da enzima, direcionando para lisossomas intracelulares e subsequente catabolismo de GAGs acumulados.

Farmacodinâmica

Foram observadas diminuições nos níveis urinários de GAG após o tratamento com ELAPRASE. A resposta do GAG urinário às alterações de dosagem de ELAPRASE é desconhecida, e a relação do GAG urinário com outras medidas de resposta clínica não foi estabelecida. Os pacientes que testaram positivo para anticorpos anti-idursulfase (Ab) experimentaram uma diminuição menos pronunciada nos níveis urinários de GAG.

Farmacocinética

A idursulfase é captada por mecanismos seletivos mediados por receptores que envolvem a ligação a receptores 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 peptídeos e os e aminoácidos; em consequência, não é de esperar que o compromisso renal e hepático afete a farmacocinética da idursulfase.

As características farmacocinéticas (PK) do ELAPRASE foram avaliadas em alguns estudos em pacientes com síndrome de Hunter. A área da curva tempo-concentração aumentou de forma proporcional, à medida que a dose aumentou de 0,15 mg/kg para 1,5 mg/kg após uma única infusão de 1 hora de ELAPRASE.

A PK foi avaliada na Semana 1 e na Semana 27 em 10 pacientes que receberam 0,5 mg/kg de ELAPRASE semanalmente na forma de infusão de 3 horas no estudo TKT024 (ver Tabela 4). Não houve diferenças nos parâmetros PK como resultado da repetição da dosagem do ELAPRASE. O tempo para a concentração sérica máxima (Tmáx) geralmente coincidiu com o fim da infusão do ELAPRASE.

Tabela 4 - Parâmetros Farmacocinéticos Médios no Estudo TKT024 (n=10)[a]

Parâmetros farmacocinéticos	Semana 1 (DP)	Semana 27 (DP)
C_{max} (µg/mL)	1,5 (0,6)	1,1 (0,3)
AUC (min x µg/mL)	206 (87)	169 (55)
$t_{1/2}$ (min)	44 (19)	48 (21)
Cl (mL/min/kg)	3,0 (1,2)	3,4 (1,0)
V_{ss} (% PC)	21 (8)	25 (9)

[a] n = 10 é um subconjunto de pacientes em TKT024 com parâmetros PK avaliáveis nas semanas 1 e 27.

No estudo TKT024EXT, no qual os pacientes receberam idursulfase 0,5 mg/ kg semanalmente como uma infusão de 3 horas, não houve alterações nos parâmetros de farmacocinética com dosagem repetida (semana 18, n = 68) e os parâmetros de farmacocinética foram semelhantes aos do estudo TKT024. Não houve efeito dos anticorpos anti-idursulfase IgG na PK da idursulfase

A farmacocinética também foi avaliada no estudo HGT-ELA-038 em pacientes entre 16 meses e 7,5 anos de idade que receberam 0,5 mg/kg de ELAPRASE em infusão de 3h de duração. A farmacocinética foi avaliada na semana 1 (n=27) e na semana 27 (n=19) (vide **Tabela 5**). As concentrações séricas estavam abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) em todos os pontos de tempo em 8 dos 27 indivíduos (30%) na semana 27, e mensurável somente em alguns pontos de tempo nos demais 19 indivíduos (70%). Os perfis farmacocinéticos de todos os 11 indivíduos anticorpos-negativos na semana 27 foram similares aos perfis na semana 1. Os 8 indivíduos anticorpos-positivos com concentrações séricas mensuráveis, exibiram taxa de *depuração* significantemente altas na semana 27 quando comparada à semana 1. Maiores informações sobre a imunogenicidade na eficácia e segurança estão descritas no item 9. REAÇÕES ADVERSAS, Imunogenicidade.

Tabela 5 - Parâmetros Farmacocinéticos Médios no Estudo HGT-ELA-038 (n=27)

Parâmetro	**Média da Semana 1 (DP) n=27**	**Média da Semana 27 Anticorpos IgG anti-idursulfase negativo (DP)** n=11**	**Média da Semana 27 Anticorpos IgG anti-idursulfase positivo (DP)*** n=8**

$C_{máx}$ (µg/mL)	1,3 (0,8)	1,4 (0,4)	0,6 (0,5)
ASC0-∞ (min*µg/mL)	224,3 (76,9)	269,9 (78,3)	93,1 (81,8)
$t_{1/2}$ (min)	160 (69)	138(24)	64 (19)
Cl (mL/min/kg)	2,4 (0,7)	2,0 (1,0)	8,9 (6,1)
Vss (mL/kg)	394 (423)	280 (102)	977 (653)

* Valores de t ½ estimados na fase terminal de 240 min até o último ponto de dados mensurável

**Pacientes na Semana 27 que testaram negativo para anticorpos IgG anti-idursulfase

***Pacientes na Semana 27 que testaram positivo para anticorpos IgG anti-idursulfase

A exposição sistêmica (C_{max} e AUC0-∞) e a *depuração* (Cl e Vss) de ELAPRASE observados na semana 1 nos estudos TKT024 e HGT-ELA-038 estão resumidos na **Tabela 4**, na **Tabela 5 e na Tabela 6**.

Na análise, os pacientes no TKT024 foram segmentados por idade em populações pediátrica (5 a 11 anos; n = 11), adolescente (12 a 18 anos; n=8) e adulto (> 18 anos; n=9).*

Tabela 6 - Parâmetros farmacocinéticos em função da Idade nos Estudos TKT024 e HGT-ELA-038 (Semana 1)

	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)
$C_{máx}$ (µg/mL) Média ± DP	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
$ASC_{0-\infty}$ (min*µg/mL) Média ± DP	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (mL/min/kg) Média ± DP	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V_{ss} (mL/kg) Média ± DP	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	168 ± 32

Na Semana 1, ELAPRASE demonstrou comportamentos de exposição sistêmica (ou seja, Cmáx e ASC) e taxas de depuração (ou seja, CL) comparáveis em diferentes faixas etárias.

A exposição sistêmica (Cmáx e ASC0-∞) e a depuração (CL e Vss) do ELAPRASE observadas na semana 1 para os estudos TKT024 e HGT-ELA 038 estão resumidos na Tabela 8. Na análise, os pacientes dos estudos TKT024 e HGT-ELA-038 foram estratificados em cinco categorias de peso; < 20 kg, ≥ 20 e < 30 kg, ≥ 30 e < 40 kg, ≥ 40 e < 50 kg e ≥ 50 kg.

Tabela 7 - Parâmetros farmacocinéticos em função do peso corporal nos estudos TKT024 e HGT-ELA-038 (Semana 1)

Peso (kg)	<20 (n=17)	≥ 20 e < 30 (n=18)	≥ 30 e < 40 (n=9)	≥ 40 e < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
$C_{máx}$ (µg/mL) Média ± DP	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
$ASC_{0-\infty}$ (min*µg/mL) Média ± DP	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 ± DP	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V_{ss} (mL/kg) Média ± DP	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Os principais parâmetros farmacocinéticos para ELAPRASE foram comparáveis entre os diferentes grupos de peso. Esses resultados indicam que a exposição sistêmica total e a taxa de *depuração* do ELAPRASE não são afetadas pelo peso corporal. No entanto, observou-se maior volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vss) nos grupos de menor peso.

De forma geral, não houve tendência aparente nem para a exposição sistêmica nem para taxa de *depuração* de ELAPRASE em relação a idade ou ao peso corporal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes tratados com ELAPRASE podem desenvolver reações relacionadas à infusão [ver 9. REAÇÕES ADVERSAS]. Em estudos clínicos, as reações relacionadas à infusão mais comuns incluíram reações cutâneas (erupção cutânea, prurido e urticária), pirexia, cefaleia, hipertensão e rubor. As reações relacionadas à infusão foram tratadas ou amenizadas pela redução da taxa de infusão, interrupção da infusão, ou por administração de medicamentos, como anti-histamínicos, antipiréticos, corticosteroides de baixa dose (prednisona e metilprednisolona), ou nebulização com beta-agonista. Nenhum paciente interrompeu o tratamento com ELAPRASE devido a uma reação à infusão durante os estudos clínicos.

Reações graves relacionadas à infusão têm sido relatadas em pacientes com doença subjacente grave das vias aéreas. Portanto, especificamente esses pacientes devem ser monitorados de perto e infundidos com ELAPRASE em um ambiente clínico adequado. Considere adiar a infusão de ELAPRASE em pacientes que apresentam uma doença respiratória febril aguda. Pacientes que usam oxigênio suplementar devem ter este tratamento prontamente disponível durante a infusão no caso de uma reação relacionada à infusão.

As reações anafilactóides/anafiláticas, que têm potencial para serem fatais, têm sido observadas em alguns pacientes tratados com ELAPRASE até vários anos após o início do tratamento. Sintomas emergentes tardios e sinais de reações anafilactóides/anafiláticas foram observados até 24 horas após uma reação inicial. Se uma reação anafilactóide/anafilática ocorrer, a infusão de ELAPRASE deve ser imediatamente suspensa e iniciados o tratamento apropriado e a observação. Os padrões médicos atuais para o tratamento de emergência devem ser seguidos. Pacientes que apresentam reações anafilactóides/anafiláticas graves ou refratárias podem exigir um acompanhamento clínico prolongado.

Uso em crianças

O uso de ELAPRASE demonstrou ser seguro em crianças e adolescentes entre 16 meses e 18 anos de idade.

O perfil de segurança para doses semanais de 0,5 mg/kg de ELAPRASE foi similar ao observado em estudos clínicos anteriores, com exceção do vômito.

Nos pacientes de 16 meses a 5 anos de idade, não há dados disponíveis demonstrando a melhoria dos sintomas relacionados à doença ou dos desfechos clínicos em longo prazo. No entanto, o tratamento com ELAPRASE reduziu o volume do baço de modo similar ao observado em adultos e em crianças maiores de 5 anos de idade. A segurança e eficácia em pacientes com idade inferior a 16 meses ainda não foi estabelecida.

Uso em idosos

Os estudos clínicos realizados com o ELAPRASE não incluíram pacientes com idade igual ou superior a 65 anos.

Pacientes com deleção completa/grande rearranjo de genótipo

Pacientes com deleção completa estão mais sujeitos a manifestar uma forma grave de MPS II quando comparados com outros genótipos conhecidos. Pacientes pediátricos com deleção completa/grande rearranjo de genótipo possuem alta probabilidade de desenvolver anticorpos, incluindo anticorpos neutralizantes (AcN), em resposta ao ELAPRASE. Pacientes com esse genótipo possuem alta probabilidade de desenvolver reações adversas relacionadas à infusão e tendem a demonstrar uma resposta menor, como avaliado pela queda nos níveis de GAG urinário, tamanho do fígado e volume do baço, quando comparados aos pacientes com genótipo *missense*. Em geral, pacientes com o genótipo de mutação *frameshift*/*splice* desenvolvem respostas aos anticorpos entre as observadas em pacientes com genótipos de deleção completa/amplo rearranjo e o genótipo *missenses*. No entanto, em estudos clínicos, foi observado que alguns indivíduos com genótipo de deleção completa e altos títulos de anticorpos apresentaram uma resposta terapêutica semelhante ou melhor do que alguns pacientes com um genótipo de mutação *missense* e nenhuma resposta aos anticorpos.

Fertilidade

Não foram estudadas nos ensaios clínicos mulheres heterozigotas.

Não foram realizados estudos de fertilidade em humanos. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em doses intravenosas até 5 mg/kg de ELAPRASE administrado duas vezes na semana (cerca de 1.6 vezes a dose semanal recomendada para humanos com base na área de superfície corporal) em estudos reprodutivos realizados em ratos machos.

Uso em mulheres grávidas (Categoria C)

Não existem estudos adequados e bem controlados com o uso de ELAPRASE em mulheres grávidas. Os dados disponíveis de um pequeno número de casos pós-comercialização com o uso de ELAPRASE na gravidez são insuficientes para informar os riscos associados ao medicamento para grandes defeitos congênitos, aborto espontâneo ou resultados maternos ou fetais adversos. Em um estudo de reprodução animal, nenhuma evidência de efeitos adversos no desenvolvimento pré e pós-natal foi observada com a administração intravenosa de idursulfase duas vezes por semana a ratas grávidas desde o 6º dia de gestação até o 19º dia de lactação em cerca de 4 vezes a dose semanal humana recomendada de 0,5 mg/kg com base na área de superfície corporal.

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

Lactação

Desconhece-se se a idursulfase é excretada no leite humano. Os dados disponíveis em animais mostraram excreção da idursulfase no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de ELAPRASE e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre a criança amamentada por ELAPRASE ou pela condição materna subjacente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Insuficiência hepática

Como a idursulfase não é eliminada através de mecanismos hepáticos, acredita-se que pacientes com insuficiência hepática não responderiam de forma diferente ao tratamento com ELAPRASE, e, portanto, não exigiriam um ajuste de dose.

Insuficiência Renal

Como a idursulfase não é eliminada através de mecanismos renais, acredita-se que pacientes com insuficiência renal não responderiam de forma diferente ao tratamento com ELAPRASE, e, portanto, não exigiriam um ajuste de dose.

Este medicamento contém 3,15 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos para verificar a interação medicamentosa com ELAPRASE. Como a idursulfase é em si uma enzima, ela seria uma candidata improvável para interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

ELAPRASE, solução injetável, tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

Usar Técnicas de Assepsia.

1. Determine o volume total de ELAPRASE a ser administrado e o número de frascos necessários, com base no peso corpóreo do paciente e na dose recomendada de 0,5 mg/kg.

   Peso corpóreo (kg) x 0,5 mg por kg de ELAPRASE ÷ 2 mg por mL = Volume total de ELAPRASE, em mL.

   Volume total de ELAPRASE, em mL ÷ 3 mL por frasco = Número de frascos

   Determine o número necessário de frascos a partir dos quais será retirado o volume a ser administrado. Retire a quantidade necessária de frascos da geladeira para permitir que atinjam a temperatura ambiente.
2. Proceda à inspeção visual de cada um dos frascos de ELAPRASE para verificar se a solução está clara a levemente opalescente ou incolor. Não utilize a solução caso esteja com alguma coloração ou com partículas. Não agite os frascos.
3. Retire o volume calculado do número apropriado de frascos.
4. Dilua o volume total de ELAPRASE em 100 mL de solução 0,9% de cloreto de sódio para injeção, USP. Uma vez diluída a solução na bolsa de infusão, homogeneíze gentilmente sem agitar. A solução diluída pode ser armazenada em geladeira por um período de até 24 horas.
5. ELAPRASE é fornecido em frascos de uso único. Caso nem todo o conteúdo de um determinado frasco tenha sido utilizado, o restante deverá ser desprezado de acordo com os requisitos locais de disposição de materiais.

ELAPRASE deve ser administrado apenas por via intravenosa.

Posologia

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

ELAPRASE é uma solução concentrada para infusão intravenosa e deve ser diluída antes da administração, em 100 mL de solução 0,9% de cloreto de sódio para injeção, USP. Cada frasco de ELAPRASE contém uma solução de 2,0 mg/mL de idursulfase (6,0 mg) equivalente a 6 mg de proteína, em um volume de 3 mL, somente para uma única utilização. Recomenda-se o uso de uma bomba de infusão com um filtro de 0,2 µm.

O volume total de infusão deve ser administrado em um período de 3 horas, o qual pode ser gradualmente reduzido para 1 hora caso nenhuma reação relacionada a infusão seja observada. Podem ser necessários períodos mais longos de infusão dependendo da reação do paciente, no entanto, o período total de infusão não deve ser maior que 8 horas (vide 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento). A velocidade inicial de infusão deve ser de 8 mL/h durante os primeiros 15 minutos. Se a infusão estiver sendo bem tolerada pelo paciente, pode-se aumentar a velocidade em 8 mL/h a cada 15 minutos para que seja administrado todo o volume no período desejado. Contudo, em nenhum momento durante a infusão, a velocidade poderá exceder 100 mL/h. Se ocorrerem reações durante a infusão com ELAPRASE, a velocidade da administração deve ser reduzida e/ou temporariamente interrompida ou descontinuada, com base na avaliação clínica do paciente (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). ELAPRASE não deve ser administrado com outros medicamentos no mesmo equipo de infusão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao medicamento estão listadas na Tabela 9. As informações estão classificadas por frequência de reações adversas ao medicamento (muito comum ≥1/10; comum entre ≥1/100 e <1/10; incomum entre ≥ 1/1.000 e <1/100; rara entre ≥ 1/10.000 e < 1/1.000; muito rara < 1/10.000). Dentro de cada agrupamento de frequências, efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

As reações mais comuns são reações relacionadas à infusão, incluindo reações cutâneas (erupção cutânea, prurido, urticária e eritema), pirexia, rubor, chiado, dispneia, cefaleia, vômito, dor abdominal, náusea e dor no peito. Uma reação relacionada à infusão foi definida como um EA que ocorreu no dia da infusão (ou seja, dentro de 24 horas após receber uma infusão), começou durante ou após a infusão, foi julgado como possivelmente ou provavelmente relacionada ao medicamento do estudo, e não foi associada a testes ou avaliações definidas pelo protocolo.

Tabela 8 - Reações Adversas ao Medicamento (ADRs) relatadas com ELAPRASE

Classe de sistema de órgãos	**Categoria de Incidência**	**Reação Adversa ao Medicamento (Termo Preferido)**
Distúrbios do sistema imunológico	Frequência não conhecida	Reação anafilactóide/ anafilática
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum:	Cefaleia
Distúrbios cardíacos	Comum:	Cianose Arritmia Taquicardia
Distúrbios vasculares	Muito comum:	Rubor
	Comum:	Hipertensão

Classe de sistema de órgãos	Categoria de Incidência	Reação Adversa ao Medicamento (Termo Preferido)
		Hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácico e do mediastino	Muito comum:	Sibilo Dispneia
	Comum	Hipóxia Broncoespasmo
	Incomum:	Taquipneia
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum:	Vômito Dor abdominal Náusea
	Comum:	Língua inchada Dispepsia
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Muito comum:	Urticaria Erupção cutânea Prurido Eritema
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Muito comum: Comum:	Pirexia Dor no Peito Inchaço no local da infusão Edema na face Edema periférico
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento	Muito comum:	Reação relacionada à infusão

Estudos Clínicos
TKT024

As reações adversas mais comuns no estudo de 53 semanas (TKT024) foram reações relacionadas à infusão. Todas foram relatadas como leves a moderadas em intensidade. 202 reações relacionadas à infusão foram relatadas em 22 dos 32 pacientes após a administração de 1580 infusões semanais; 145 reações relacionadas à infusão foram relatadas em 22 dos 32 pacientes após a administração de 1629 infusões uma vez a cada duas semanas. A frequência de reações relacionadas à infusão diminuiu ao longo do tempo com a continuidade do tratamento com ELAPRASE.

No estudo clínico TKT024, reações adversas graves foram as seguintes: Quatro pacientes apresentaram um episódio de hipóxia durante uma ou várias infusões, o que exigiu oxigenoterapia em 3 pacientes com doença obstrutiva subjacente grave das vias aéreas (2 com traqueostomia). O episódio mais grave ocorreu em um paciente com doença respiratória febril e foi associado a hipóxia durante a infusão, resultando em uma convulsão de curta duração. No último paciente, que apresentava doença subjacente menos grave, a resolução espontânea ocorreu logo após a infusão ser interrompida. Esses eventos não se repetiram com infusões subsequentes usando uma taxa de infusão mais lenta e administração de medicamentos pré-infusão, geralmente com corticosteroides de baixa dose, anti-histamínicos e nebulização com beta-agonista.

A **Tabela 9** apresenta reações adversas ao medicamento para ELAPRASE no ensaio clínico controlado por placebo TKT024 e representa um subconjunto dos dados apresentados na **Tabela 8.**

Tabela 9 - Reações adversas ao medicamento para ELAPRASE em comparação com os controles no Estudo Clínico controlado por Placebo de 53 semanas, TKT024, (0,5 mg/kg de ELAPRASE Semanal ou a Cada Duas Semanas)

Classe de Sistema de Órgão Reação adversa ao medicamento (Termo preferido)	**ELAPRASE (0,5 mg/kg semanalmente) N=32**	**ELAPRASE (0,5 mg/kg a cada duas semanas) N=32**	**Placebo N=32**
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	19 (59,4%)	21 (65,6%)	14 (43,8%)
Distúrbios Cardíacos			
Cianose	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)
Arritmia	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0%)
Taquicardia	1 (3,1%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)
Distúrbios Vasculares			
Hipertensão	8 (25%)	5 (15,6%)	7 (21,9%)
Rubor	5 (15,6%)	5 (15,6%)	6 (18,8%)
Hipotensão	3 (9,4%)	2 (6,3%)	4 (12,5%)
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino			
Sibilo	5 (15,6%)	5 (15,6%)	5 (15,6%)
Dispneia	4 (12,5%)	3 (9,4%)	9 (28,1%)
Broncoespasmo	3 (9,4%)	2 (6,3%)	5 (15,6%)
Taquipneia	2 (6,3%)	0 (0%)	2 (6,3%)
Hipóxia	1 (3,1%)	3 (9,4%)	1 (3,1%)
Distúrbios Gastrointestinais			
Dor abdominal	11 (34,4%)	17 (53,1%)	11 (34,4%)
Náusea	7 (21,9%)	9 (28,1%)	9 (28,1%)
Dispepsia	4 (12,5%)	4 (12,5%)	0 (0%)
Língua inchada	2 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo			
Prurido	10 (31,3%)	6 (18,8%)	5 (15,6%)
Erupção cutânea	8 (25%)	11 (34,4%)	11 (34,4%)
Urticária	5 (15,6%)	4 (12,5%)	0 (0%)
Eritema	2 (6,3%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor no peito	5 (15,6%)	3 (9,4%)	0 (0%)
Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração			
Reação relacionada à infusão	22 (68,8%)	22 (68,8%)	21 (65,6%)
Pirexia	20 (62,5%)	18 (56,3%)	19 (59,4%)

Classe de Sistema de Órgão Reação adversa ao medicamento (Termo preferido)	**ELAPRASE (0,5 mg/kg semanalmente) N=32**	**ELAPRASE (0,5 mg/kg a cada duas semanas) N=32**	**Placebo N=32**
Inchaço no local da infusão	4 (12,5%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)
Edema da face	1 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Edema periférico	2 (6,3%)	0 (0%)	1 (3,1%)

Pós-Comercialização

Na experiência pós-comercialização, sintomas e sinais tardios de reações anafilactóide/anafilática foram observados até 24 horas após o tratamento inicial e recuperados a partir de uma reação inicial.

As reações adversas mais sérias relacionadas à infusão com ELAPRASE foram reações anafiláticas e alérgicas (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Segurança em Crianças

Em um estudo de segurança, aberto, com duração de 53 semanas (HGT-ELA-038), incluindo 20 crianças com idade entre 16 meses e 4 anos, e 8 crianças entre 5 e 7 anos no início do estudo, o perfil de segurança para doses semanais de 0,5 mg/kg de ELAPRASE foi similar ao observado em estudos clínicos anteriores, com quase todas as reações adversas sendo relacionadas a infusão, com exceção do vômito.

Estudo clínico em pacientes com 7 anos ou menos

Um estudo de segurança de 53 semanas, aberto, de braço único, com tratamento de ELAPRASE 0,5 mg/kg uma vez por semana, foi realizado em pacientes com síndrome de Hunter, com idades entre 16 meses e 4 anos (n=20) e idades 5 a 7,5 anos (n=8). Os pacientes apresentaram reações adversas semelhantes as observadas em ensaios clínicos em pacientes com 5 anos ou mais, após o tratamento com ELAPRASE, sendo as reações adversas mais comuns as de hipersensibilidade (57%). Uma maior incidência das seguintes reações de hipersensibilidade comuns foi relatada nesta faixa etária mais jovem: pirexia (36%), erupção cutânea (32%) e vômito (14%). As reações adversas graves mais comuns ocorrendo em pelo menos 10% dos pacientes (≥3 pacientes) incluiu: broncopneumonia/pneumonia (18%), infecção de ouvido (11%) e pirexia (11%).

Vinte e sete pacientes tiveram resultados de análise genotípica: 15 pacientes tiveram deleção completa de gene, grande rearranjo genético, *nonsense*, *frameshift* ou mutação *splice* e 12 pacientes tiveram mutações *missense*.

Os resultados de segurança demonstraram que pacientes com deleção genética completa, grande rearranjo gênico, mutações *nonsense, frameshift* ou mutação *splice* têm maior probabilidade de apresentar reações de hipersensibilidade e reações adversas graves após a administração de ELAPRASE, em comparação aos pacientes com mutações *missense.* A Tabela 10 resume essas descobertas.

Table 10. Impacto do status do anticorpo e mutações genéticas na ocorrência de reações adversas graves e hipersensibilidade em pacientes com 7 anos ou menos tratados com ELAPRASE

				Anticorpo Anti-idursulfase (Ab)		Anticorpo Anti-idursulfase neutralizante (Nab)	
			Total	**Positivo**	**Negativo**	**Positivo**	**Negativo**
Status do anticorpo reportadoo (pacientes)			28	19	9	15	13
Reações Adversas Graves* (pacientes)			13	11	2	9	4
Hipersensibilidade (pacientes)			16	12	4	10	6
Pacientes com dados genotípicos			27				
Mutações	Mutação *Missense* (n=12)	Status Anticorpo	12	3	9	1	11
		Reações Adversas Graves	2	0	2	0	2
		Reações de hipersensibilidade	5	1	4	0	5
	Deleção complete do gene, Grande Rearranjo Gênicot, Mutações *Nonsense, Frameshift, Splice Site* (n=15)	Status Anticorpo	15	15	0	13	2
		Reações Adversas Graves	9	9	0	7	2
		Reações de hipersensibilidade	11	11	0	10	1

* Reações Adversas Graves incluem: broncopneumonia/pneumonia, infecções ouvido e pirexia.

Imunogenicidade

Em 4 estudos clínicos (TKT08, TKT018, TKT024, TKT024EXT) que avaliaram a imunogenicidade, 53/107 (50%) pacientes expostos ao ELAPRASE desenvolveram anticorpos IgG anti-idursulfase. Todas as amostras de soro positivas para IgG foram testadas para a atividade de anticorpos neutralizantes (NAb). Um máximo de 26 de 107 pacientes (24,3%) testou positivo para qualquer NAb em algum momento durante o tratamento com idursulfase.

Em uma análise pós-hoc da imunogenicidade no TKT024/024EXT, aproximadamente metade (51%) dos pacientes expostos ao ELAPRASE semanal 0,5 mg/kg durante 2 anos desenvolveram uma resposta de anticorpos e 13% desenvolveram uma resposta neutralizante persistente definida como 3 amostras consecutivas positivas para NAb. Não houve associação estatisticamente significativa entre o status de anticorpos e o efeito do ELAPRASE nos desfechos clínicos (6MWT ou %FVC). Todos os grupos de status de anticorpos apresentaram melhora com ELAPRASE, embora a magnitude do efeito tenha sido menos acentuada em pacientes com anticorpos positivos. Da mesma forma, os níveis de uGAG diminuíram em todos os grupos de status de anticorpos, mas houve uma diminuição leve a moderada na magnitude da resposta do uGAG induzida pelo ELAPRASE em pacientes com anticorpos, anticorpos neutralizantes e aqueles que testaram positivo para anticorpos em pelo menos três visitas consecutivas.

O estudo clínico HGT-ELA-038 avaliou a imunogenicidade em crianças de 16 meses a 7,5 anos. Durante o estudo de 53 semanas, 67,9% (19 de 28) dos pacientes apresentaram pelo menos uma amostra de sangue que deu positivo para anticorpos anti-ELAPRASE, e 57,1% (15 de 28) testaram positivo para anticorpos em pelo menos três consultas consecutivas do estudo. Cinquenta e quatro por cento desses pacientes testaram positivo para anticorpos neutralizantes pelo menos uma vez e metade dos pacientes testaram positivos para neutralizantes em pelo menos três consultas consecutivas do estudo.

Houve uma clara ligação entre genótipo e imunogenicidade. Todos os pacientes com genótipo de deleção completa/amplo rearranjo desenvolveram anticorpos, e a maioria deles (7/8) também testou positivo para anticorpos neutralizantes em pelo menos 3 ocasiões consecutivas. Todos os pacientes com o genótipo de mutação do local *frameshift/splice* desenvolveram anticorpos e 4/6 também testaram positivo para anticorpos neutralizantes em pelo menos 3 visitas consecutivas do estudo. Os pacientes com anticorpos negativos foram encontrados exclusivamente no grupo de genótipo da mutação *missense*.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há informações limitadas sobre sobredose com ELAPRASE. Evidências sugerem que os pacientes podem apresentar uma reação anafilactóide devido à superdose.

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

Registro - 1.2627.0001.001-5

Importado e Registrado por:
Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.
CNPJ 11.635.171/0001-03
Itapevi, Brasil

Produzido por:
Bora Pharmaceuticals Injectables Inc.
Baltimore, Estados Unidos da América

Ou por:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Langenargen, Alemanha

Vide cartucho para confirmar o local de fabricação do produto.

SAC 0800-7710345

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

ELA_1224_0426_VPS_MS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/04/2026.