



ELAPRASE[®]

(idursulfase)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

2 mg/mL

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 (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 primeiramente estudadas em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, realizado em 96 pacientes com a síndrome de Hunter (TKT024); esse estudo foi complementado pela demonstração de administração segura no estudo HGT-ELA-038 em crianças de 16 meses de idade a 7,5 anos de idade. O estudo TKT024 incluiu pacientes com deficiência documentada da atividade da enzima iduronato-2 sulfatase, com percentual estimado da capacidade vital forçada inferior a 80% (%- CVF estimada). A idade dos pacientes variou entre 5 e 31 anos. Pacientes que não tinham condições de realizar os testes de função respiratória adequadamente ou pacientes que não puderam seguir as instruções do protocolo foram excluídos do estudo. Os pacientes receberam uma dose de 0,5 mg/kg de ELAPRASE por semana (n=32); uma dose de 0,5 mg/kg de ELAPRASE em semanas alternadas (n=32); ou placebo (n=32). A duração do estudo foi de 53 semanas.

O primeiro resultado de eficácia foi a somatória da pontuação de dois componentes, conforme a classificação da alteração do ponto inicial até a semana 53, da distância percorrida durante o teste de caminhada seis minutos (TDC-6) e da alteração da % CVF. Este desfecho principal formado pela composição destes dois parâmetros, foi estatisticamente diferente entre os três grupos, e a diferença foi maior entre o grupo placebo e o grupo que recebeu tratamento semanal (grupo sob tratamento semanal com ELAPRASE x grupo placebo, p= 0,0049).

O exame individual dos parâmetros utilizados na composição mostrou que, na análise ajustada, o grupo sob tratamento semanal apresentou um aumento médio de 35 metros na distância caminhada em seis minutos em relação ao grupo placebo. As alterações no parâmetro % CVF não foram estatisticamente significativas. (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Resultados do Estudo Clínico TKT024

	ELAPRASE Semanalmente n=32 ^a			Placebo n=32 ^a			ELAPRASE Semanalmente - Placebo
	Inicial	Semana 53	Alteração ^b	Inicial	Semana 53	Alteração ^b	Diferenças nas alterações
Resultados do teste de caminhada de 6 minutos (metros)							
Média ±	392 ± 108	436 ± 138	44 ± 70	393 ± 106	400 ± 106	7 ± 54	37 ± 16 ^c
DP				106			35 ± 14 ^d
Mediana	397	429	31	403	412	-4	(p=0,01)
Percentis (25 ^o , 75 ^o)	316, 488	365, 536	0, 94	341, 469	361, 460	-30, 31	
Resultados do teste de capacidade de força vital (% do estimado)							
Média ±	55,3 ± 15,9	58,7 ± 19,3	3,4 ± 10,0	55,6 ± 12,3	56,3 ± 15,7	0,8 ± 9,6	2,7 ± 2,5 ^c
DP							4,3 ± 2,3 ^d
Mediana	54,9	59,2	2,1	57,4	54,6	-2,5	(p=0,07)
Percentis (25 ^o , 75 ^o)	43,6, 69,3	44,4, 70,7	-0,8, 9,5	46,9, 64,4	43,8, 67,5	-5,4, 5,0	
^a Um paciente no grupo placebo e um paciente no grupo sob tratamento com ELAPRASE morreram antes da semana 53, a determinação foi feita com base na última observação, transferida para a análise de intenção de tratamento. ^b Alteração calculada como semana 53 menos ponto inicial. ^c Média ± ES observado. ^d Média ± ES com base no modelo ANCOVA, ajustado para a gravidade inicial da doença, região, idade.							

As medidas da bioatividade foram os níveis urinários de glicosaminoglicanos (GAG) e alterações no tamanho do baço e do fígado. Os níveis urinários de GAG foram avaliados em todos os pacientes no início do estudo. Após a semana 53 os níveis eram significativamente inferiores no grupo sob tratamento semanal, embora os níveis de GAG ainda estivessem acima do limite normal em metade dos pacientes tratados. Os níveis urinários de GAG permaneceram elevados e praticamente inalterados no grupo placebo. Foram observadas reduções sustentáveis nos volumes do fígado e do baço no grupo sob tratamento semanal com ELAPRASE na semana 53, comparativamente ao grupo placebo. Praticamente não houve alteração do volume do fígado e do baço no grupo placebo. Não foram estudadas nos ensaios clínicos mulheres heterozigóticas.

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.

Em geral, os resultados do estudo demonstraram que ELAPRASE via intravenosa, quando administrado semanalmente em dose 0,5 mg/kg, é seguro e demonstra farmacodinâmica e resultados de eficácia similares em crianças com a Síndrome de Hunter de 16 meses a 7,5 anos de idade ou menos e mais de 5 anos de idade.

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. A idursulfase é uma enzima que hidrolisa os ésteres 2-sulfato dos resíduos terminais de sulfato de iduronato dos glicosaminoglicanos dermatan-sulfato e heparan-sulfato nos lisossomos de vários tipos de células.

A idursulfase é uma glicoproteína, de 525 aminoácidos, com um peso molecular de aproximadamente 76 kilodaltons. A enzima contém oito locais de glicosilação ligada à asparagina ocupados por estruturas oligossacarídeas complexas. A atividade enzimática da idursulfase é dependente da modificação pós-translacional de uma cisteína específica para formilglicina. A idursulfase apresenta atividade específica variando de 46 a 74 U/mg de proteína (uma unidade é definida como a quantidade de enzima necessária para hidrolisar 1 μ mol do substrato dissacarídeo de heparina por hora sob condições específicas de ensaio).

Mecanismo de ação

A síndrome de Hunter (Mucopolissacaridose II - MPS II) é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X causada por níveis insuficientes da enzima lisossômica iduronato-2-sulfatase. Esta enzima é responsável pela hidrólise da porção terminal 2-O-sulfato dos glicosaminoglicanos (GAG) dermatan-sulfato e heparan-sulfato. Devido à ausência ou defeito da enzima iduronato-2-sulfatase, nos pacientes com a síndrome de Hunter, há um acúmulo progressivo do GAG no interior dos lisossomos de uma variedade de células, levando a um inchaço celular, organomegalia, destruição tecidual e disfunção orgânica sistêmica.

O tratamento de pacientes com a síndrome de Hunter com ELAPRASE fornece a enzima exógena para captação pelos lisossomos no interior das células. Resíduos de manose-6-fosfato (M6P) nas cadeias de oligossacarídeos permitem a ligação da enzima com os receptores M6P na superfície das células, levando à internalização da enzima tendo como alvo os lisossomos e subsequente catabolismo dos GAGs acumulados.

Farmacodinâmica

Os efeitos farmacodinâmicos do tratamento com ELAPRASE foram avaliados em crianças ≤ 5 anos de idade no estudo HGT-ELA-038. Neste estudo a idade, na linha de base, dos pacientes incluídos variou de 16 meses a 7,5 anos, e eles foram analisados em três grupos de idade (um ano de idade, dois a quatro anos de idade e cinco ou mais anos de idade). No estudo HGT-ELA-038, o tratamento com ELAPRASE resultou na redução da média do valor basal de aproximadamente 40 a 60% nos níveis de GAG urinário na semana 53, dependendo do grupo etário. A magnitude das reduções foi comparada com o registro anterior no estudo TKT024, o qual reportou uma redução de aproximadamente 60% para a mesma dose semanal de ELAPRASE na semana 53. Reduções nos níveis de GAG urinário foram evidentes em todos os grupos de idade e apareceram logo na semana 18, continuando até a semana 53. O efeito farmacodinâmico do tratamento com ELAPRASE, avaliado pela

concentração de GAG urinário, foi menos pronunciado em indivíduos que desenvolveram resposta imune a ELAPRASE.

Farmacocinética

As características farmacocinéticas da idursulfase foram avaliadas em 59 pacientes com a síndrome de Hunter. A concentração plasmática de idursulfase foi determinada pelo ensaio ELISA antígeno-específico. A área sob a curva de concentração *versus* tempo (AUC) aumentou mais do que a proporção da dose na faixa entre 0,15 mg/kg a 1,5 mg/kg, após uma única infusão de uma hora de duração com ELAPRASE.

Os parâmetros farmacocinéticos no regime posológico recomendado (0,5 mg/ kg administrados semanalmente durante uma infusão de 3 horas) foram determinados na semana 1 e na semana 27 em dez pacientes com idade entre 7,7 e 27 anos (vide **tabela 2**). Não houve diferenças aparentes entre os valores dos parâmetros farmacocinéticos entre as semanas 1 e 27, independente do nível de anticorpos em tais pacientes.

Tabela 2 - Parâmetros farmacocinéticos no estudo TKT024 (média, desvio padrão)

Parâmetros farmacocinéticos	Semana 1	Semana 27
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 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 3**). 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 *clearance* significativamente altas na semana 27 quando comparada à semana 1.

Tabela 3 - Média de parâmetros farmacocinéticos no estudo HGT-ELA-038 (n=27) 1 (DP)

Parâmetros farmacocinéticos	Média da Semana 1 (DP) n=27	Média da Semana 27 (DP)** n=11
C _{max} (µg/mL)	1,3 (0,8)	1,4 (0,4)
AUC (min*µg/mL)	224,3 (76,9)	269,9 (78,3)
t _{1/2} (min)	160 (69)	138(24)
Cl (mL/min/kg)	2,4 (0,7)	2,0 (1,0)
V _{ss} (% BW)	394 (423)	280(102)

*Valor $t_{1/2}$ estimado na fase terminal de 240 min até o último ponto de dado mensurável.

**Pacientes que apresentaram teste negativo para anticorpos anti-idursulfase IgG na semana 27.

A exposição sistêmica (C_{max} e $AUC_{0-\infty}$) e o *clearance* (Cl e V_{ss}) de ELAPRASE observados na semana 1 nos estudos TKT024 e HGT-ELA-038 estão resumidos na **Tabela 2** e na **Tabela 3**.

De forma geral, não houve tendência aparente nem para a exposição sistêmica nem para taxa de *clearance* 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

ATENÇÃO: Risco de anafilaxia

Foram observadas reações anafiláticas com risco à vida em alguns pacientes durante a infusão de ELAPRASE. Portanto, deve-se ter suporte médico adequado prontamente disponível durante a administração de ELAPRASE. Reações anafiláticas bifásicas também foram observadas após a administração de ELAPRASE e os pacientes que tiveram reações anafiláticas podem requerer observação prolongada. Os pacientes com função respiratória comprometida ou com doença respiratória aguda podem estar sob risco de exacerbação aguda séria do comprometimento respiratório devido a reações à infusão e precisar de monitoramento adicional.

Durante a infusão de ELAPRASE foram observadas reações de hipersensibilidade que podem levar ao risco de morte. As reações incluíram dificuldade para respirar, hipóxia, hipotensão, convulsões, perda de consciência, urticária e/ou angioedema de glote ou língua. Durante os estudos clínicos 15% (16/108) dos pacientes apresentaram reações durante a infusão (26 em 8274 das infusões) (0,3%) incluindo pelo menos dois dos seguintes sistemas: pele, respiratório e cardiovascular. Destes 16 pacientes, 11 apresentaram reações de hipersensibilidade significativas durante 19 das 8274 infusões (0,2%). Um dos episódios ocorreu em um paciente com traqueostomia e doença grave das vias respiratórias. Este paciente recebeu ELAPRASE em estado febril. Evoluiu com asfixia, hipóxia, cianose e convulsões com perda da consciência.

Devido ao potencial de ocorrência de reações graves associadas à infusão é necessário que haja suporte médico adequado durante a administração de ELAPRASE.

Após a comercialização, 2 pacientes apresentaram sintomas e sinais sugestivos de reações anafiláticas bifásicas, aproximadamente 24 horas após o tratamento e recuperação da reação inicial. Tais reações foram observadas até vários anos após o início do tratamento. Estes sintomas exigiram tratamento com agonista beta-adrenérgico inalável, efedrina, anti-histamínico, corticosteroides e hospitalização de um paciente, e com corticosteroide o segundo paciente. Com o adequado tratamento prévio e monitoramento, ambos continuaram com o tratamento semanal com ELAPRASE. Devido à magnitude da reação anafilática bifásica, pacientes que apresentarem reação inicial grave ou refratária poderão exigir observação prolongada dependendo das necessidades clínicas.

Quando ocorreram reações associadas à infusão durante os estudos clínicos, as infusões subsequentes foram administradas com o uso de anti-histamínicos e/ou de corticoides antes ou durante o procedimento. Também foi utilizada velocidade inferior de infusão de ELAPRASE ou descontinuação antecipada na ocorrência de uma

reação mais grave. Com esta medida não houve descontinuação permanente do tratamento devido às reações de hipersensibilidade.

Pacientes com a função respiratória comprometida ou com doença respiratória aguda podem estar sob maior risco de complicações com risco à vida durante a infusão. É importante considerar retardar a infusão de ELAPRASE em pacientes com doença respiratória concomitante ou em estado febril.

Se ocorrer reação grave durante a infusão, deve-se suspender imediatamente a infusão do medicamento e iniciar o tratamento adequado de acordo com a gravidade dos sintomas. Também se deve considerar reiniciar a infusão a uma velocidade mais baixa ou descontinuar a infusão de ELAPRASE na sessão em que estão ocorrendo as reações.

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. Não há informações sobre se os pacientes geriátricos respondem ao tratamento de forma diferente dos pacientes mais jovens.

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*. O tratamento dos doentes deve ser avaliado caso a caso.

Carcinogênese, mutagênese e impacto na fertilidade

Não foram estudadas nos ensaios clínicos mulheres heterozigotas.

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para verificar o potencial carcinogênico ou estudos para verificar o potencial mutagênico de ELAPRASE.

ELAPRASE quando administrado duas vezes por semana, na dose de 5 mg/kg (aproximadamente 1,6 vezes a dose semanal recomendada para seres humanos com base na área corpórea), não apresentou efeito na fertilidade nem na reprodutibilidade de ratos do sexo masculino.

Uso em mulheres grávidas (Categoria C)

Estudos clínicos de reprodutibilidade em animais não foram realizados com o ELAPRASE. Não se sabe se ELAPRASE pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas ou pode afetar a capacidade reprodutiva nas mulheres. ELAPRASE deve ser administrado a mulheres grávidas apenas se claramente necessário.

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

Lactação

ELAPRASE foi excretado no leite de ratas lactantes em uma concentração 4 a 5 vezes maior do que no plasma. Não se sabe se a idursulfase é excretada no leite humano. Como várias drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cuidado ao administrar ELAPRASE a mulheres que estão amamentando.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos para verificar a interação deste medicamento com outras drogas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

Prazo de validade: 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, depois de preparada a solução diluída 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.

$\text{Peso corpóreo (kg)} \times 0,5 \text{ mg por kg de ELAPRASE} \div 2 \text{ mg por mL} = \text{Volume total de ELAPRASE, em mL.}$

$\text{Volume total de ELAPRASE, em mL} \div 3 \text{ mL por frasco} = \text{Número de frascos}$

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. Precauções e Advertências). ELAPRASE não deve ser administrado com outros medicamentos no mesmo equipo de infusão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais sérias relacionadas à infusão com ELAPRASE foram reações anafiláticas e alérgicas (vide 5. Precauções e Advertências).

As reações adversas ao medicamento estão listadas na Tabela 4. As informações estão apresentadas por classe de sistema de órgãos e frequência (muito comum $\geq 1/10$; comum $\geq 1/100$, $< 1/100$). Dentro de cada agrupamento de frequências, efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. Reações adversas ao medicamento derivadas de relatos pós-comercialização que não sejam ensaios clínicos de intervenção estão marcadas em *itálico*.

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 evento adverso 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 4 - Reações Adversas ao Medicamento (ADRs) relatadas com ELAPRASE

Texto itálico refere-se a evento pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos	Categoria de Incidência	Reação Adversa ao Medicamento (Termo Preferido)
Distúrbios do sistema imunológico	Frequência não conhecida	<i>Reação anafilactoide/anafilática</i>
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum:	Cefaleia
Distúrbios cardíacos	Comum:	Cianose Arritmia Taquicardia

Classe de sistema de órgãos	Categoria de Incidência	Reação Adversa ao Medicamento (Termo Preferido)
Distúrbios vasculares	Muito comum:	Rubor
	Comum:	Hipertensão 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:	Pirexia Dor no Peito
	Comum:	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

Em estudos clínicos, os eventos adversos mais sérios relacionados ao uso de ELAPRASE foram episódios de hipóxia. Outras reações adversas sérias importantes que ocorreram nos pacientes em tratamento com ELAPRASE, mas não naqueles que receberam placebo, incluíram um caso de: arritmia cardíaca, embolia pulmonar, cianose, insuficiência respiratória, infecção e dor articular.

Reações adversas foram comumente relatadas em associação com infusões. As reações mais comuns relacionadas à infusão foram cefaleia, febre, reações cutâneas (*rash*, prurido, eritema e urticária) e hipertensão. A frequência das reações relacionadas com a infusão do medicamento diminuiu com o tempo durante o tratamento. Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversa observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Tabela 5 - 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 (0,5mg/kg semanalmente) N=32	ELAPRASE (0,5mg/kg a cada duas semanas) N=32	Placebo N=32
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	19 (59,4%)	21 (65,6%)	14 (43,8%)
Ansiedade, irritabilidade	4 (13%)	-	1 (3%)
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%)
Anormalidade Atrial	4 (13%)	-	3 (9%)
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%)
Abcessos	5 (16%)	-	0 (0%)
Danos superficiais	4 (13%)	-	3 (9%)
Alterações na pele	4 (13%)	-	1 (3%)

Classe de Sistema de Órgão Reação adversa ao medicamento (Termo preferido)	ELAPRASE (0,5mg/kg semanalmente) N=32	ELAPRASE (0,5mg/kg a cada duas semanas) N=32	Placebo N=32
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor no peito	5 (15,6%)	3 (9,4%)	0 (0%)
Dor articular	10 (31%)	-	9 (28%)
Dor nas extremidades	9 (28%)	-	8 (25%)
Disfunção musculoesquelética	5 (16%)	-	3 (9%)
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%)
Mal-estar	7 (22%)	-	6 (19%)
Distúrbio visual	7 (22%)	-	2 (6%)
Eventos adversos resultantes de danos	4 (13%)	-	2 (6%)

Pós-Comercialização

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

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 exceção do vômito.

Imunogenicidade

Cinquenta e um por cento (32 de 63) dos pacientes do grupo em tratamento semanal com ELAPRASE (estudo clínico controlado de 53 semanas com uma extensão para estudo aberto) desenvolveram anticorpos IgG antidursulfase determinado pelo teste ELISA ou teste específico de confirmação para determinação de anticorpos, confirmado por radioimunoprecipitação (RIP). Quatro dos 32 soros com anticorpos antidursulfase confirmados por RIP neutralizaram a atividade da idursulfase *in vitro*. A incidência de anticorpos que inibem a captação celular da idursulfase para dentro da célula não é atualmente conhecida e a incidência de anticorpos IgE contra a idursulfase também não é conhecida. Os pacientes que desenvolveram anticorpos IgG em qualquer momento do estudo apresentaram aumento na incidência das reações durante as infusões, incluindo reações de hipersensibilidade. A redução do teor de excreção de GAG urinário foi menor em pacientes nos quais os

anticorpos antidursulfase circulantes foram detectados. A relação entre a presença de anticorpos antidursulfase e os resultados de eficácia clínica não é conhecida.

Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujas determinações da presença de anticorpos antidursulfase foi positiva em testes específicos e sensíveis, e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade desses testes. Adicionalmente, a incidência observada em um resultado positivo pode ter sido influenciada por diversos fatores, incluindo a manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subliminar. Por esta razão, a comparação da incidência de anticorpos antidursulfase com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser errônea.

No ensaio HGT-ELA-038 foi avaliada a imunogenicidade em crianças com idade entre 16 meses e 7,5 anos. Durante o estudo de 53 semanas, 67,9% (19 de 28) dos pacientes apresentaram pelo menos uma amostra de sangue com resultado positivo para anticorpos anti-ELAPRASE, e 57,1% (15 de 28) apresentaram resultados positivos para anticorpos em pelo menos 3 visitas consecutivas de estudo. Cinquenta e quatro por cento desses pacientes apresentaram resultado positivo para anticorpos neutralizantes pelo menos uma vez e metade dos pacientes apresentaram resultados positivos para anticorpos neutralizantes em pelo menos três visitas consecutivas do estudo. Houve uma ligação clara entre genótipo e imunogenicidade. Todos os pacientes com genótipo de deleção completa/grande rearranjo desenvolveram anticorpos, e a maioria deles (7/8) também apresentou resultado positivo para anticorpos neutralizantes em pelo menos 3 ocasiões consecutivas. Todos os pacientes com genótipo de mutações *frameshift/splice* desenvolveram anticorpos e 4/6 também apresentaram resultados positivos para anticorpos neutralizantes em pelo menos 3 visitas consecutivas do estudo. Pacientes anticorpos-negativos foram encontrados exclusivamente no grupo de genótipo com mutação *missense*.

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

10. SUPERDOSE

Um paciente com síndrome de Hunter, que recebeu ELAPRASE com o dobro da dose recomendada por um ano e meio, experimentou duas reações anafiláticas ao longo de um período de 3 meses após 4,5 anos do início do tratamento com ELAPRASE.

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

MS - 1.0639.0300

Farm. Resp.: Alex Bernacchi, CRF-SP 33.461

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

Cangene bioPharma, 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.

Embalado (emb. secundária) por:

Eminent Services Corporation
Frederick, Estados Unidos da América

ou por:

DHL Supply Chain (Netherlands) B.V.
Wijchen, Holanda

Vide cartucho para confirmar o local da embalagem do produto.

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP

CNPJ/MF: 60.397.775/0001-74

SAC: 0800 - 7710345

USO RESTRITO A HOSPITAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

ELA_0220_0222_VPS



ELAPRASE[®]

(idursulfase)

Ministério da Saúde

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

2 mg/mL

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 (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 primeiramente estudadas em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, realizado em 96 pacientes com a síndrome de Hunter (TKT024); esse estudo foi complementado pela demonstração de administração segura no estudo HGT-ELA-038 em crianças de 16 meses de idade a 7,5 anos de idade. O estudo TKT024 incluiu pacientes com deficiência documentada da atividade da enzima iduronato-2 sulfatase, com percentual estimado da capacidade vital forçada inferior a 80% (%- CVF estimada). A idade dos pacientes variou entre 5 e 31 anos. Pacientes que não tinham condições de realizar os testes de função respiratória adequadamente ou pacientes que não puderam seguir as instruções do protocolo foram excluídos do estudo. Os pacientes receberam uma dose de 0,5 mg/kg de ELAPRASE por semana (n=32); uma dose de 0,5 mg/kg de ELAPRASE em semanas alternadas (n=32); ou placebo (n=32). A duração do estudo foi de 53 semanas.

O primeiro resultado de eficácia foi a somatória da pontuação de dois componentes, conforme a classificação da alteração do ponto inicial até a semana 53, da distância percorrida durante o teste de caminhada seis minutos (TDC-6) e da alteração da % CVF. Este desfecho principal formado pela composição destes dois parâmetros, foi estatisticamente diferente entre os três grupos, e a diferença foi maior entre o grupo placebo e o grupo que recebeu tratamento semanal (grupo sob tratamento semanal com ELAPRASE x grupo placebo, p= 0,0049).

O exame individual dos parâmetros utilizados na composição mostrou que, na análise ajustada, o grupo sob tratamento semanal apresentou um aumento médio de 35 metros na distância caminhada em seis minutos em relação ao grupo placebo. As alterações no parâmetro % CVF não foram estatisticamente significativas. (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Resultados do Estudo Clínico TKT024

	ELAPRASE Semanalmente n=32 ^a			Placebo n=32 ^a			ELAPRASE Semanalmente - Placebo
	Inicial	Semana 53	Alteração ^b	Inicial	Semana 53	Alteração ^b	Diferenças nas alterações
Resultados do teste de caminhada de 6 minutos (metros)							
Média ±	392 ± 108	436 ± 138	44 ± 70	393 ± 106	400 ± 106	7 ± 54	37 ± 16 ^c
DP				106			35 ± 14 ^d
Mediana	397	429	31	403	412	-4	(p=0,01)
Percentis (25 ^o , 75 ^o)	316, 488	365, 536	0, 94	341, 469	361, 460	-30, 31	
Resultados do teste de capacidade de força vital (% do estimado)							
Média ±	55,3 ± 15,9	58,7 ± 19,3	3,4 ± 10,0	55,6 ± 12,3	56,3 ± 15,7	0,8 ± 9,6	2,7 ± 2,5 ^c
DP							4,3 ± 2,3 ^d
Mediana	54,9	59,2	2,1	57,4	54,6	-2,5	(p=0,07)
Percentis (25 ^o , 75 ^o)	43,6, 69,3	44,4, 70,7	-0,8, 9,5	46,9, 64,4	43,8, 67,5	-5,4, 5,0	
^a Um paciente no grupo placebo e um paciente no grupo sob tratamento com ELAPRASE morreram antes da semana 53, a determinação foi feita com base na última observação, transferida para a análise de intenção de tratamento. ^b Alteração calculada como semana 53 menos ponto inicial. ^c Média ± ES observado. ^d Média ± ES com base no modelo ANCOVA, ajustado para a gravidade inicial da doença, região, idade.							

As medidas da bioatividade foram os níveis urinários de glicosaminoglicanos (GAG) e alterações no tamanho do baço e do fígado. Os níveis urinários de GAG foram avaliados em todos os pacientes no início do estudo. Após a semana 53 os níveis eram significativamente inferiores no grupo sob tratamento semanal, embora os níveis de GAG ainda estivessem acima do limite normal em metade dos pacientes tratados. Os níveis urinários de GAG permaneceram elevados e praticamente inalterados no grupo placebo. Foram observadas reduções sustentáveis nos volumes do fígado e do baço no grupo sob tratamento semanal com ELAPRASE na semana 53, comparativamente ao grupo placebo. Praticamente não houve alteração do volume do fígado e do baço no grupo placebo. Não foram estudadas nos ensaios clínicos mulheres heterozigóticas.

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.

Em geral, os resultados do estudo demonstraram que ELAPRASE via intravenosa, quando administrado semanalmente em dose 0,5 mg/kg, é seguro e demonstra farmacodinâmica e resultados de eficácia similares em crianças com a Síndrome de Hunter de 16 meses a 7,5 anos de idade ou menos e mais de 5 anos de idade.

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. A idursulfase é uma enzima que hidrolisa os ésteres 2-sulfato dos resíduos terminais de sulfato de iduronato dos glicosaminoglicanos dermatan-sulfato e heparan-sulfato nos lisossomos de vários tipos de células.

A idursulfase é uma glicoproteína, de 525 aminoácidos, com um peso molecular de aproximadamente 76 kilodaltons. A enzima contém oito locais de glicosilação ligada à asparagina ocupados por estruturas oligossacarídeas complexas. A atividade enzimática da idursulfase é dependente da modificação pós-translacional de uma cisteína específica para formilglicina. A idursulfase apresenta atividade específica variando de 46 a 74 U/mg de proteína (uma unidade é definida como a quantidade de enzima necessária para hidrolisar 1 µmol do substrato dissacarídeo de heparina por hora sob condições específicas de ensaio).

Mecanismo de ação

A síndrome de Hunter (Mucopolissacaridose II - MPS II) é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X causada por níveis insuficientes da enzima lisossômica iduronato-2-sulfatase. Esta enzima é responsável pela hidrólise da porção terminal 2-O-sulfato dos glicosaminoglicanos (GAG) dermatan-sulfato e heparan-sulfato. Devido à ausência ou defeito da enzima iduronato-2-sulfatase, nos pacientes com a síndrome de Hunter, há um acúmulo progressivo do GAG no interior dos lisossomos de uma variedade de células, levando a um inchaço celular, organomegalia, destruição tecidual e disfunção orgânica sistêmica.

O tratamento de pacientes com a síndrome de Hunter com ELAPRASE fornece a enzima exógena para captação pelos lisossomos no interior das células. Resíduos de manose-6-fosfato (M6P) nas cadeias de oligossacarídeos permitem a ligação da enzima com os receptores M6P na superfície das células, levando à internalização da enzima tendo como alvo os lisossomos e subsequente catabolismo dos GAGs acumulados.

Farmacodinâmica

Os efeitos farmacodinâmicos do tratamento com ELAPRASE foram avaliados em crianças ≤5 anos de idade no estudo HGT-ELA-038. Neste estudo a idade, na linha de base, dos pacientes incluídos variou de 16 meses a 7,5 anos, e eles foram analisados em três grupos de idade (um ano de idade, dois a quatro anos de idade e cinco ou mais anos de idade). No estudo HGT-ELA-038, o tratamento com ELAPRASE resultou na redução da média do valor basal de aproximadamente 40 a 60% nos níveis de GAG urinário na semana 53, dependendo do grupo etário. A magnitude das reduções foi comparada com o registro anterior no estudo TKT024, o qual reportou uma redução de aproximadamente 60% para a mesma dose semanal de ELAPRASE na semana 53. Reduções nos níveis de GAG urinário foram evidentes em todos os grupos de idade e apareceram logo na semana 18, continuando até a semana 53. O efeito farmacodinâmico do tratamento com ELAPRASE, avaliado pela

concentração de GAG urinário, foi menos pronunciado em indivíduos que desenvolveram resposta imune a ELAPRASE.

Farmacocinética

As características farmacocinéticas da idursulfase foram avaliadas em 59 pacientes com a síndrome de Hunter. A concentração plasmática de idursulfase foi determinada pelo ensaio ELISA antígeno-específico. A área sob a curva de concentração *versus* tempo (AUC) aumentou mais do que a proporção da dose na faixa entre 0,15 mg/kg a 1,5 mg/kg, após uma única infusão de uma hora de duração com ELAPRASE.

Os parâmetros farmacocinéticos no regime posológico recomendado (0,5 mg/ kg administrados semanalmente durante uma infusão de 3 horas) foram determinados na semana 1 e na semana 27 em dez pacientes com idade entre 7,7 e 27 anos (vide **tabela 2**). Não houve diferenças aparentes entre os valores dos parâmetros farmacocinéticos entre as semanas 1 e 27, independente do nível de anticorpos em tais pacientes.

Tabela 2 - Parâmetros farmacocinéticos no estudo TKT024 (média, desvio padrão)

Parâmetros farmacocinéticos	Semana 1	Semana 27
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 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 3**). 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 *clearance* significativamente altas na semana 27 quando comparada à semana 1.

Tabela 3 - Média de parâmetros farmacocinéticos no estudo HGT-ELA-038 (n=27) 1 (DP)

Parâmetros farmacocinéticos	Média da Semana 1 (DP)	Média da Semana 27 (DP)**
	n=27	n=11
C _{max} (µg/mL)	1,3 (0,8)	1,4 (0,4)
AUC (min*µg/mL)	224,3 (76,9)	269,9 (78,3)
t _{1/2} (min)	160 (69)	138(24)
Cl (mL/min/kg)	2,4 (0,7)	2,0 (1,0)
V _{ss} (% BW)	394 (423)	280(102)

*Valor $t_{1/2}$ estimado na fase terminal de 240 min até o último ponto de dado mensurável.

**Pacientes que apresentaram teste negativo para anticorpos anti-idursulfase IgG na semana 27.

A exposição sistêmica (C_{max} e $AUC_{0-\infty}$) e o *clearance* (Cl e V_{ss}) de ELAPRASE observados na semana 1 nos estudos TKT024 e HGT-ELA-038 estão resumidos na **Tabela 2** e na **Tabela 3**.

De forma geral, não houve tendência aparente nem para a exposição sistêmica nem para taxa de *clearance* 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

ATENÇÃO: Risco de anafilaxia

Foram observadas reações anafiláticas com risco à vida em alguns pacientes durante a infusão de ELAPRASE. Portanto, deve-se ter suporte médico adequado prontamente disponível durante a administração de ELAPRASE. Reações anafiláticas bifásicas também foram observadas após a administração de ELAPRASE e os pacientes que tiveram reações anafiláticas podem requerer observação prolongada. Os pacientes com função respiratória comprometida ou com doença respiratória aguda podem estar sob risco de exacerbação aguda séria do comprometimento respiratório devido a reações à infusão e precisar de monitoramento adicional.

Durante a infusão de ELAPRASE foram observadas reações de hipersensibilidade que podem levar ao risco de morte. As reações incluíram dificuldade para respirar, hipóxia, hipotensão, convulsões, perda de consciência, urticária e/ou angioedema de glote ou língua. Durante os estudos clínicos 15% (16/108) dos pacientes apresentaram reações durante a infusão (26 em 8274 das infusões) (0,3%) incluindo pelo menos dois dos seguintes sistemas: pele, respiratório e cardiovascular. Destes 16 pacientes, 11 apresentaram reações de hipersensibilidade significativas durante 19 das 8274 infusões (0,2%). Um dos episódios ocorreu em um paciente com traqueostomia e doença grave das vias respiratórias. Este paciente recebeu ELAPRASE em estado febril. Evoluiu com asfixia, hipóxia, cianose e convulsões com perda da consciência.

Devido ao potencial de ocorrência de reações graves associadas à infusão é necessário que haja suporte médico adequado durante a administração de ELAPRASE.

Após a comercialização, 2 pacientes apresentaram sintomas e sinais sugestivos de reações anafiláticas bifásicas, aproximadamente 24 horas após o tratamento e recuperação da reação inicial. Tais reações foram observadas até vários anos após o início do tratamento. Estes sintomas exigiram tratamento com agonista beta-adrenérgico inalável, efedrina, anti-histamínico, corticosteroides e hospitalização de um paciente, e com corticosteroide o segundo paciente. Com o adequado tratamento prévio e monitoramento, ambos continuaram com o tratamento semanal com ELAPRASE. Devido à magnitude da reação anafilática bifásica, pacientes que apresentarem reação inicial grave ou refratária poderão exigir observação prolongada dependendo das necessidades clínicas.

Quando ocorreram reações associadas à infusão durante os estudos clínicos, as infusões subsequentes foram administradas com o uso de anti-histamínicos e/ou de corticoides antes ou durante o procedimento. Também foi utilizada velocidade inferior de infusão de ELAPRASE ou descontinuação antecipada na ocorrência de uma

reação mais grave. Com esta medida não houve descontinuação permanente do tratamento devido às reações de hipersensibilidade.

Pacientes com a função respiratória comprometida ou com doença respiratória aguda podem estar sob maior risco de complicações com risco à vida durante a infusão. É importante considerar retardar a infusão de ELAPRASE em pacientes com doença respiratória concomitante ou em estado febril.

Se ocorrer reação grave durante a infusão, deve-se suspender imediatamente a infusão do medicamento e iniciar o tratamento adequado de acordo com a gravidade dos sintomas. Também se deve considerar reiniciar a infusão a uma velocidade mais baixa ou descontinuar a infusão de ELAPRASE na sessão em que estão ocorrendo as reações.

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. Não há informações sobre se os pacientes geriátricos respondem ao tratamento de forma diferente dos pacientes mais jovens.

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*. O tratamento dos doentes deve ser avaliado caso a caso.

Carcinogênese, mutagênese e impacto na fertilidade

Não foram estudadas nos ensaios clínicos mulheres heterozigotas.

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para verificar o potencial carcinogênico ou estudos para verificar o potencial mutagênico de ELAPRASE.

ELAPRASE quando administrado duas vezes por semana, na dose de 5 mg/kg (aproximadamente 1,6 vezes a dose semanal recomendada para seres humanos com base na área corpórea), não apresentou efeito na fertilidade nem na reprodutibilidade de ratos do sexo masculino.

Uso em mulheres grávidas (Categoria C)

Estudos clínicos de reprodutibilidade em animais não foram realizados com o ELAPRASE. Não se sabe se ELAPRASE pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas ou pode afetar a capacidade reprodutiva nas mulheres. ELAPRASE deve ser administrado a mulheres grávidas apenas se claramente necessário.

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

Lactação

ELAPRASE foi excretado no leite de ratas lactantes em uma concentração 4 a 5 vezes maior do que no plasma. Não se sabe se a idursulfase é excretada no leite humano. Como várias drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cuidado ao administrar ELAPRASE a mulheres que estão amamentando.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos para verificar a interação deste medicamento com outras drogas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

Prazo de validade: 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, depois de preparada a solução diluída 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.

$\text{Peso corpóreo (kg)} \times 0,5 \text{ mg por kg de ELAPRASE} \div 2 \text{ mg por mL} = \text{Volume total de ELAPRASE, em mL.}$

$\text{Volume total de ELAPRASE, em mL} \div 3 \text{ mL por frasco} = \text{Número de frascos}$

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. Precauções e Advertências). ELAPRASE não deve ser administrado com outros medicamentos no mesmo equipo de infusão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais sérias relacionadas à infusão com ELAPRASE foram reações anafiláticas e alérgicas (vide 5. Precauções e Advertências).

As reações adversas ao medicamento estão listadas na Tabela 4. As informações estão apresentadas por classe de sistema de órgãos e frequência (muito comum $\geq 1/10$; comum $\geq 1/100$, $< 1/100$). Dentro de cada agrupamento de frequências, efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. Reações adversas ao medicamento derivadas de relatos pós-comercialização que não sejam ensaios clínicos de intervenção estão marcadas em *itálico*.

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 evento adverso 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 4 - Reações Adversas ao Medicamento (ADRs) relatadas com ELAPRASE

Texto itálico refere-se a evento pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos	Categoria de Incidência	Reação Adversa ao Medicamento (Termo Preferido)
Distúrbios do sistema imunológico	Frequência não conhecida	<i>Reação anafilactoide/anafilática</i>
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum:	Cefaleia
Distúrbios cardíacos	Comum:	Cianose Arritmia Taquicardia

Classe de sistema de órgãos	Categoria de Incidência	Reação Adversa ao Medicamento (Termo Preferido)
Distúrbios vasculares	Muito comum:	Rubor
	Comum:	Hipertensão 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:	Pirexia Dor no Peito
	Comum:	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

Em estudos clínicos, os eventos adversos mais sérios relacionados ao uso de ELAPRASE foram episódios de hipóxia. Outras reações adversas sérias importantes que ocorreram nos pacientes em tratamento com ELAPRASE, mas não naqueles que receberam placebo, incluíram um caso de: arritmia cardíaca, embolia pulmonar, cianose, insuficiência respiratória, infecção e dor articular.

Reações adversas foram comumente relatadas em associação com infusões. As reações mais comuns relacionadas à infusão foram cefaleia, febre, reações cutâneas (*rash*, prurido, eritema e urticária) e hipertensão. A frequência das reações relacionadas com a infusão do medicamento diminuiu com o tempo durante o tratamento. Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversa observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Tabela 5 - 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 (0,5mg/kg semanalmente) N=32	ELAPRASE (0,5mg/kg a cada duas semanas) N=32	Placebo N=32
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	19 (59,4%)	21 (65,6%)	14 (43,8%)
Ansiedade, irritabilidade	4 (13%)	-	1 (3%)
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%)
Anormalidade Atrial	4 (13%)	-	3 (9%)
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%)
Abcessos	5 (16%)	-	0 (0%)
Danos superficiais	4 (13%)	-	3 (9%)
Alterações na pele	4 (13%)	-	1 (3%)

Classe de Sistema de Órgão Reação adversa ao medicamento (Termo preferido)	ELAPRASE (0,5mg/kg semanalmente) N=32	ELAPRASE (0,5mg/kg a cada duas semanas) N=32	Placebo N=32
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor no peito	5 (15,6%)	3 (9,4%)	0 (0%)
Dor articular	10 (31%)	-	9 (28%)
Dor nas extremidades	9 (28%)	-	8 (25%)
Disfunção musculoesquelética	5 (16%)	-	3 (9%)
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%)
Mal-estar	7 (22%)	-	6 (19%)
Distúrbio visual	7 (22%)	-	2 (6%)
Eventos adversos resultantes de danos	4 (13%)	-	2 (6%)

Pós-Comercialização

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

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 exceção do vômito.

Imunogenicidade

Cinquenta e um por cento (32 de 63) dos pacientes do grupo em tratamento semanal com ELAPRASE (estudo clínico controlado de 53 semanas com uma extensão para estudo aberto) desenvolveram anticorpos IgG antidursulfase determinado pelo teste ELISA ou teste específico de confirmação para determinação de anticorpos, confirmado por radioimunoprecipitação (RIP). Quatro dos 32 soros com anticorpos antidursulfase confirmados por RIP neutralizaram a atividade da idursulfase *in vitro*. A incidência de anticorpos que inibem a captação celular da idursulfase para dentro da célula não é atualmente conhecida e a incidência de anticorpos IgE contra a idursulfase também não é conhecida. Os pacientes que desenvolveram anticorpos IgG em qualquer momento do estudo apresentaram aumento na incidência das reações durante as infusões, incluindo reações de hipersensibilidade. A redução do teor de excreção de GAG urinário foi menor em pacientes nos quais os

anticorpos antidursulfase circulantes foram detectados. A relação entre a presença de anticorpos antidursulfase e os resultados de eficácia clínica não é conhecida.

Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujas determinações da presença de anticorpos antidursulfase foi positiva em testes específicos e sensíveis, e são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade desses testes. Adicionalmente, a incidência observada em um resultado positivo pode ter sido influenciada por diversos fatores, incluindo a manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subliminar. Por esta razão, a comparação da incidência de anticorpos antidursulfase com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser errônea.

No ensaio HGT-ELA-038 foi avaliada a imunogenicidade em crianças com idade entre 16 meses e 7,5 anos. Durante o estudo de 53 semanas, 67,9% (19 de 28) dos pacientes apresentaram pelo menos uma amostra de sangue com resultado positivo para anticorpos anti-ELAPRASE, e 57,1% (15 de 28) apresentaram resultados positivos para anticorpos em pelo menos 3 visitas consecutivas de estudo. Cinquenta e quatro por cento desses pacientes apresentaram resultado positivo para anticorpos neutralizantes pelo menos uma vez e metade dos pacientes apresentaram resultados positivos para anticorpos neutralizantes em pelo menos três visitas consecutivas do estudo. Houve uma ligação clara entre genótipo e imunogenicidade. Todos os pacientes com genótipo de deleção completa/grande rearranjo desenvolveram anticorpos, e a maioria deles (7/8) também apresentou resultado positivo para anticorpos neutralizantes em pelo menos 3 ocasiões consecutivas. Todos os pacientes com genótipo de mutações *frameshift/splice* desenvolveram anticorpos e 4/6 também apresentaram resultados positivos para anticorpos neutralizantes em pelo menos 3 visitas consecutivas do estudo. Pacientes anticorpos-negativos foram encontrados exclusivamente no grupo de genótipo com mutação *missense*.

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

10. SUPERDOSE

Um paciente com síndrome de Hunter, que recebeu ELAPRASE com o dobro da dose recomendada por um ano e meio, experimentou duas reações anafiláticas ao longo de um período de 3 meses após 4,5 anos do início do tratamento com ELAPRASE.

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

MS - 1.0639.0300

Farm. Resp.: Alex Bernacchi, CRF-SP 33.461

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

Cangene bioPharma, 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.

Embalado (emb. secundária) por:

Eminent Services Corporation
Frederick, Estados Unidos da América

ou por:

DHL Supply Chain (Netherlands) B.V.
Wijchen, Holanda

Vide cartucho para confirmar o local da embalagem do produto.

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP

CNPJ/MF: 60.397.775/0001-74

SAC: 0800 - 7710345

**USO RESTRITO A HOSPITAIS USO SOB PRESCRIÇÃO
MÉDICA VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/02/2022



ELA_0220_0222_VPS_MS