

# COMPRENDER LA TERAPIA ELAPRASE® (IDURSULFASE):

Una guía para los pacientes  
con síndrome de  
Hunter (MPS II)  
y sus familias

## Información Importante Sobre Seguridad

Han ocurrido reacciones anafilácticas con riesgo de vida en algunos pacientes durante y hasta 24 horas después de la terapia con ELAPRASE.

Los pacientes que han experimentado reacciones anafilácticas pueden requerir una observación prolongada. Los síntomas de la anafilaxis incluyen dificultad al respirar, baja presión sanguínea, urticaria, y/o hinchazón de garganta y lengua.

Los pacientes con funciones respiratorias comprometidas o enfermedad respiratoria aguda pueden correr el riesgo de una exacerbación aguda seria de su dificultad para respirar, debido a reacciones de hipersensibilidad.<sup>1</sup>

Por favor, lea la Ficha Técnica completa adjunta, incluyendo el Recuadro de Advertencia.



**elaprase**<sup>®</sup>  
(idursulfase)

 **CONTENIDOS**



## **04 ELAPRASE® (IDURSULFASE): UNA OPCIÓN DE TRATAMIENTO PARA EL SÍNDROME DE HUNTER (MPS II)**

Introducción a ELAPRASE

Indicación y uso

## **06 ELAPRASE® (IDURSULFASE): LA PRIMERA Y ÚNICA TERAPIA DE REEMPLAZO DE ENZIMAS (ERT) PARA EL SÍNDROME DE HUNTER DISPONIBLE EN LOS EE.UU.**

Indicación y los datos de apoyo sobre la eficacia del ensayo clínico

Reacciones adversas (efectos colaterales)

## **08 INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE SEGURIDAD**

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis

Riesgo de hipersensibilidad, reacciones adversas serias y desarrollo de anticuerpos en el síndrome de Hunter pacientes con mutaciones genéticas severas

Riesgo de complicaciones respiratorias agudas

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

## **10 CÓMO SE ADMINISTRA ELAPRASE® (IDURSULFASE)**

## **11 SERVICIOS DE SOPORTE AL PRODUCTO DE ONEPATH®**

¿Cómo puede ayudar OnePath a los pacientes elegibles?

Cómo registrarse en OnePath

## **12 PREGUNTAS FRECUENTES SOBRE ELAPRASE® (IDURSULFASE)**

## **14 HABLE CON SU PROVEEDOR DE SERVICIOS MÉDICOS SOBRE ELAPRASE® (IDURSULFASE)**



## **ELAPRASE® (idursulfase): Una opción de tratamiento para el síndrome de Hunter (MPS II)**

Como sabe, vivir con el síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II, MPS II) puede ser un desafío. Para aquellos con síndrome de Hunter y sus familias, cada día presenta nuevas oportunidades para aprender más sobre este desorden genético, y sobre las formas en las que puede ser manejado.

Este folleto proporciona información sobre una opción de tratamiento para personas con síndrome de Hunter.

Probablemente usted ya haya aprendido que el síndrome de Hunter es causado por la incapacidad del cuerpo de romper ciertos elementos en el cuerpo llamados mucopolisacáridos (mu-co-po-li-sa-ca-ri-dos), también conocidos como glicosaminoglicanos (gli-co-sa-mi-no-gli-canos) o GAG. La acumulación de GAG es debida a una deficiencia o ausencia de la actividad de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S).

ELAPRASE es una forma purificada de la enzima I2S, dirigida a reemplazar la enzima I2S deficiente o que no está funcionando en los pacientes con síndrome de Hunter.<sup>1,2</sup> En conjunto con sus proveedores médicos puede decidir si ELAPRASE es adecuada para usted o su hijo.

## Uso e indicaciones

ELAPRASE está indicado para pacientes con síndrome de Hunter. ELAPRASE ha demostrado mejorar la capacidad de caminar de los pacientes de 5 años y mayores.

No existen datos disponibles sobre pacientes de 16 meses a 5 años de edad para demostrar una mejora en síntomas relativos a la enfermedad o resultados clínicos de largo plazo. Sin embargo, el tratamiento con ELAPRASE ha reducido el volumen del bazo de forma similar al de adultos y niños de 5 años de edad y mayores. La seguridad y eficacia de ELAPRASE no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores a los 16 meses de edad.<sup>1</sup>



## **ELAPRASE® (idursulfase): La primera y única terapia de reemplazo de enzimas (ERT) aprobada por FDA para el síndrome de Hunter**

**ELAPRASE está indicada para  
pacientes con síndrome de Hunter.<sup>1</sup>  
ELAPRASE ha demostrado mejorar  
la capacidad de caminar de los  
pacientes de 5 años y mayores.<sup>1</sup>**

La seguridad y eficacia de ELAPRASE ha sido evaluada en un estudio clínico de 96 pacientes con síndrome de Hunter, entre los 5 y los 31 años. Los pacientes en el grupo de tratamiento semanal de ELAPRASE exhibieron una mejora significativa, en comparación con los pacientes que han recibido el placebo, en la meta de eficacia primaria: un puntaje de dos componentes basado en un análisis estadístico de (1) la distancia caminada durante una caminata de prueba de 6 minutos de duración (6-MWT, por sus siglas en inglés) y (2) una medida común de función pulmonar llamada % de capacidad vital forzada predictiva (% CVF predictiva).<sup>1</sup>

Cuando se examinaron por separado los componentes individuales, en un análisis ajustado, los pacientes mostraron un aumento medio de 35 metros en la distancia caminada en 6 minutos en comparación con el placebo, mientras que los cambios en la % CVF predictiva no fueron estadísticamente significativos.<sup>1</sup>

En los pacientes con síndrome de Hunter, los niveles altos de GAG pueden ser detectados en la orina y la acumulación de GAG dentro de órganos tales como el hígado y el bazo, lo cual resulta en un tamaño de órganos mayor.<sup>3</sup>

Una dosis semanal de ELAPRASE ha demostrado reducir el volumen del hígado y el bazo, y disminuir los niveles medios urinarios de GAG, aunque en la mitad de los pacientes tratados con ELAPRASE, los niveles de GAG en la orina aún eran considerados más altos de lo normal.<sup>1</sup>

Todos los pacientes en esta prueba fueron invitados a recibir tratamiento ELAPRASE semanal mediante su participación en un estudio de extensión de 24 meses. En pacientes que fueron tratados con ELAPRASE en el primer estudio, continuaron las mejoras en la 6-MWT durante 8 meses más.<sup>1</sup>

**No existen datos disponibles sobre  
pacientes de 16 meses a 5 años  
de edad para demostrar una  
mejora en síntomas relativos a la  
enfermedad o resultados clínicos  
de largo plazo. Sin embargo, el  
tratamiento con ELAPRASE ha  
reducido el volumen del bazo de  
forma similar al de adultos y niños  
de 5 años de edad y mayores.<sup>1</sup>  
La seguridad y eficacia de  
ELAPRASE no han sido establecidas  
en pacientes pediátricos menores  
a los 16 meses de edad.<sup>1</sup>**

## Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes (efectos colaterales) que ocurrieron en al menos tres pacientes ( $\geq 9\%$ ) 5 años de edad y mayor fueron: dolor de cabeza, picazón, dolor muscular y óseo, urticaria, diarrea y tos. Entre los pacientes de 7 años de edad o más jóvenes, las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) fueron fiebre, sarpullido, vómitos y urticaria.

En todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más comunes que requirieron intervención médica fueron reacciones de hipersensibilidad ("alérgicas"), e incluyeron sarpullido, urticaria, picazón, rubor, fiebre y dolores de cabeza.<sup>1</sup>





## Información importante sobre seguridad

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis

Algunos de los pacientes han experimentado reacciones de hipersensibilidad ("alérgicas") serias, incluyendo reacciones anafilácticas, durante y hasta las 24 horas después de las infusiones de ELAPRASE, sin importar cuánto tiempo el paciente ha estado tomando ELAPRASE.

Las reacciones anafilácticas son reacciones alérgicas inmediatas y con riesgo de vida. Las reacciones anafilácticas incluyeron dificultades al respirar, niveles de oxígeno bajos, baja presión sanguínea, urticaria y/o hinchazón de la garganta o la lengua.<sup>1</sup>

Los pacientes serán monitoreados atentamente durante las infusiones de ELAPRASE y durante un periodo posterior a las mismas, y su equipo médico debe estar preparado para manejar reacciones anafilácticas. Los pacientes deben notificar a su equipo médico inmediatamente si algún síntoma de reacción alérgica ocurre.<sup>1</sup>

### Riesgo de hipersensibilidad, reacciones adversas serias, y desarrollo de anticuerpos en pacientes con síndrome de Hunter con mutaciones genéticas severas

En una prueba clínica de pacientes de 7 años de edad y más jóvenes, los pacientes con ciertos tipos de mutaciones genéticas experimentaron una mayor incidencia a reacciones de hipersensibilidad, reacciones adversas serias, y desarrollo de una respuesta inmune a ELAPRASE. Esta respuesta inmune puede interferir potencialmente con la eficacia de ELAPRASE.<sup>1</sup>

### Riesgo de complicaciones respiratorias agudas

Los pacientes con problemas respiratorios, o aquellos que poseen una enfermedad respiratoria o febril al momento de la infusión de ELAPRASE, pueden tener un riesgo mayor de experimentar complicaciones con riesgo de vida debido a reacciones de hipersensibilidad. Los médicos deben considerar retrasar la infusión de ELAPRASE en dichos pacientes.<sup>1</sup>

### Riesgo de fallas cardiorrespiratorias agudas

Los pacientes con enfermedades respiratorias o que poseen problemas cardíacos/respiratorios pueden estar en mayor riesgo de una hipervolemia durante las infusiones de ELAPRASE. El equipo médico debería estar entrenado de forma apropiada para monitorear las señales y los síntomas de una hipervolemia y proporcionar el apoyo médico necesario. Los pacientes susceptibles de una hipervolemia pueden requerir un tiempo de observación más prolongado.<sup>1</sup>

## Cómo se administra ELAPRASE® (idursulfase)

ELAPRASE es una terapia de infusión semanal, lo cual implica que se administra de forma intravenosa (IV).<sup>1</sup> Para recibir una terapia con ELAPRASE, inicialmente usted deberá asistir a un centro de tratamiento cada semana (los pacientes que toleran bien las infusiones por varios meses podrían ser capaces de recibirlas en su hogar bajo la supervisión de un profesional de salud).

Por lo general, la infusión puede tardar hasta 3 horas, pero puede ser necesario un tiempo adicional para la preparación y la observación. Los pacientes pueden requerir tiempos de infusión más largos de ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, dichos tiempos de infusión no deberían exceder las 8 horas.<sup>1</sup>

Su proveedor médico puede darle más detalles sobre qué esperar y puede ayudarlo a planificar con antelación.

En el centro de tratamiento, un profesional de salud administrará la terapia y podrá responder a cualquier pregunta que usted pueda tener. Cada centro de infusión tiene sus propias pautas sobre qué se les permite hacer a los

pacientes mientras están en terapia, y realizar una actividad tranquila tal como leer un libro, mirar televisión, o hacer la tarea puede ser permitido.

Confirme con su centro de tratamiento antes de llegar, para conocer qué actividades son aceptables.

Como con cualquier experiencia nueva, la infusión de ELAPRASE puede sentirse desconocida al principio, o el proceso puede llegar incluso a ponerlo nervioso. Hable con su médico sobre cualquier preocupación que pueda tener.

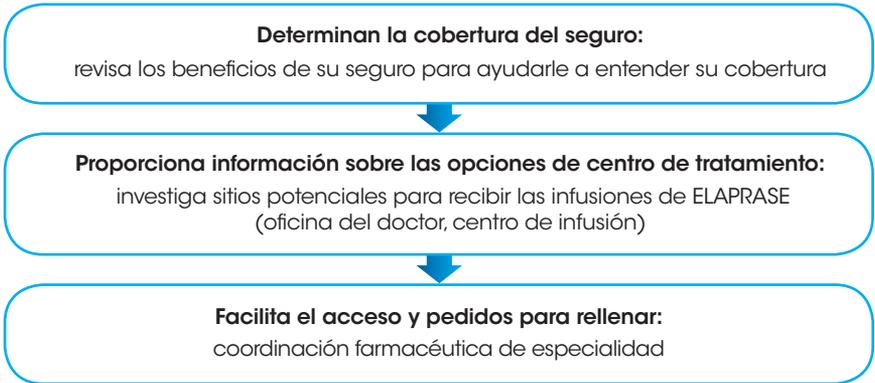


## Servicios de soporte del producto de OnePath®

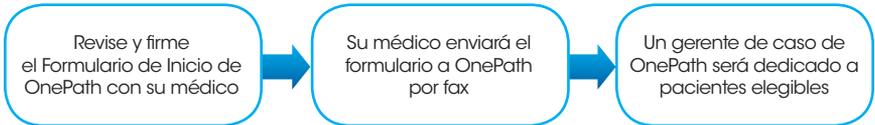
Si usted y su doctor escogen incluir el tratamiento con ELAPRASE en su plan médico, OnePath puede proporcionar servicios de soporte a su producto. Los pacientes elegibles que se registran en OnePath tendrán asignado un gerente de caso.

### ¿Cómo puede ayudar OnePath a los pacientes elegibles?

Los gerentes de caso de OnePath ofrecen soporte de su producto de múltiples formas:



### Cómo registrarse en OnePath:



Usted puede aprender más sobre OnePath visitando [www.OnePath.com](http://www.OnePath.com) o llamando gratuitamente al **1-866-888-0660**, de lunes a viernes, de 8:30 a.m. a 8:00 p.m. hora del Este.



## Preguntas frecuentes sobre ELAPRASE® (idursulfase)

### ¿Qué es ELAPRASE?

ELAPRASE es la primer y única terapia de reemplazo de enzimas (ERT) para el síndrome de Hunter disponible en los EE.UU. Está diseñada para reemplazar la deficiencia o la ausencia de la actividad de la enzima I2S en personas con síndrome de Hunter.<sup>1,2</sup>

### ¿Cómo puede ayudar ELAPRASE a las personas con síndrome de Hunter?

En un estudio clínico de pacientes con síndrome de Hunter, entre los 5 y los 31 años, ELAPRASE ha demostrado incrementar significativamente la capacidad de los pacientes caminar más lejos, en comparación con aquellos que recibieron una infusión de medicina no activa. ELAPRASE ha también demostrado mejorar algunas otras medidas de actividad tales como los niveles de GAG en la orina, y el tamaño del hígado y el bazo. Los resultados de las pruebas en una medida de capacidad pulmonar, conocida como el % predictivo CVF, no fueron significativos.<sup>1</sup>

En un estudio clínico de los pacientes menores a los 5 años, se observaron mejoras similares en los niveles GAG de la orina y en el tamaño del bazo. Sin embargo, los síntomas relativos a la enfermedad, tales como la capacidad de caminar, no fueron evaluados. ELAPRASE no ha sido estudiado en pacientes menores a los 16 meses de edad en pruebas clínicas.<sup>1</sup>

### ¿Cuáles son los efectos colaterales comunes de ELAPRASE?

En todos los ensayos clínicos, los efectos colaterales más comunes que requirieron atención médica fueron reacciones de hipersensibilidad, e incluyeron sarpullido, urticaria, picazón, rubor, fiebre y dolor de cabeza.<sup>1</sup>

### ¿Cómo es administrado ELAPRASE?

ELAPRASE es administrado como una infusión intravenosa una vez por semana. Esto significa que ELAPRASE es diluido en una solución salina y es lentamente administrada en una vena a través de sistema de venoclisis. La infusión puede tardar hasta 3 horas, pero puede haber un tiempo adicional para la preparación y la observación. Su proveedor de

servicios de salud puede darle más detalles sobre qué esperar, y puede ayudarlo a planificar con antelación.<sup>1</sup>

### ¿Dónde debería ir para recibir ELAPRASE?

Para comenzar la terapia con ELAPRASE, usted deberá asistir a un centro de tratamiento cada semana. Los pacientes que toleran bien las infusiones por varios meses podrán, en cambio, recibir las infusiones en su hogar bajo la supervisión de un profesional de salud.

Para los pacientes elegibles registrados en el servicio de apoyo del producto OnePath, un gerente de caso puede ayudarlo a localizar un centro de tratamiento cercano a usted. Para más información sobre este servicio, por favor lea la página 11 de este folleto. Discuta con su médico sobre registrarse en este servicio.

### ¿ELAPRASE está cubierto por mi seguro médico?

Para los pacientes elegibles registrados en el servicio de apoyo del producto OnePath, un gerente de caso puede ayudarlos a revisar y comprender su cobertura de seguro médico. Para más información sobre este servicio, por favor lea la página 11 de este folleto. Discuta con su médico sobre registrarse en este servicio.

### ¿A quién puedo contactar para hacer cualquier otra pregunta que pueda tener?

Sus proveedores de salud siempre deberían ser su primera fuente de información; hágalas cualquier pregunta que pueda tener sobre su plan de tratamiento.

Si usted está registrado en OnePath, su gerente de caso puede ayudarlo respondiendo preguntas sobre el acceso al producto y reembolsos.



## Hable con su proveedor de servicios médicos sobre ELAPRASE® (idursulfase)

Para saber si ELAPRASE es la opción correcta para usted o su niño, hable con su proveedor de servicios médicos. En conjunto, ustedes llegarán a una decisión sobre lo mejor para usted y su familia.

La Encuesta de Resultados Hunter (Hunter Outcome Survey) recolecta información sobre el síndrome de Hunter y los efectos de un tratamiento de largo plazo con ELAPRASE por fuera de las pruebas clínicas. Hable con su médico si le gustaría participar en la Encuesta de Resultados Hunter.<sup>1</sup>

La información contenida en este folleto, y proporcionada por OnePath, no pretende reemplazar el cuidado y el consejo que usted recibe de sus proveedores médicos.

Para saber más sobre la terapia con ELAPRASE, visite [www.elaprased.com](http://www.elaprased.com).

Para saber más sobre el servicio de soporte al producto de OnePath, visite [www.OnePath.com](http://www.OnePath.com) o llame de forma gratuita a **1-866-888-0660**, de lunes a viernes, de 8:30 a.m. a 8:00 p.m. hora del Este.

#### Referencias:

1. Shire. ELAPRASE (idursulfasa) Información de prescripción. Noviembre 2018. [S44652]
2. OPDP Advisory Comments, MACMIS ID #14538, September 20, 2006. Data on File.
3. Martin R et al. Pediatrics 2008; 121(2): e377-386.

**Por favor, lea la Información de Prescripción completa adjunta, incluyendo el Recuadro de Advertencia.**





## DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no contienen toda la información necesaria para utilizar ELAPRASE de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de ELAPRASE. ELAPRASE® (idursulfasa) solución inyectable para administración por vía intravenosa Aprobación inicial en EE. UU.: 2006

### ADVERTENCIA: RIESGO DE ANAFILAXIA

Consulte la información de prescripción completa para ver todo el recuadro de advertencia.

Se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales, las cuales se presentan como dificultad para respirar, hipoxia, hipotensión, urticaria y/o angioedema de garganta o lengua, en algunos pacientes durante las infusiones con ELAPRASE y hasta 24 horas después. Observe atentamente a los pacientes durante la administración de ELAPRASE y después de esta, y esté preparado para manejar una anafilaxia. Informe a los pacientes con respecto a los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que deben procurar atención médica inmediata si se presentaran los síntomas. Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden estar en riesgo de una exacerbación aguda grave de su compromiso respiratorio debido a las reacciones de hipersensibilidad y requieren control adicional. (5.1, 5.3, 6)

### INDICACIONES Y USO

ELAPRASE es una enzima lisosomal hidrolítica específica para glicosaminoglicanos (GAG), indicada para pacientes con síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II o MPS II). Se ha demostrado que ELAPRASE mejora la habilidad de caminar en los pacientes de 5 años de edad o más. No se dispone de datos para demostrar una mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad ni el resultado clínico a largo plazo en pacientes de entre 16 meses y 5 años de edad; no obstante, el tratamiento con ELAPRASE ha reducido el volumen del bazo en forma similar a en adultos y niños de 5 años de edad o más. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de ELAPRASE en pacientes pediátricos de menos de 16 meses de edad (1).

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

El régimen posológico recomendado para ELAPRASE es 0.5 mg por kilogramo de peso corporal, administrado una vez por semana como infusión intravenosa (2).

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Solución inyectable: 6 mg/3 ml (2 mg/ml) en vial para uso único (3)

### CONTRAINDICACIONES

- Ninguna (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia: Asegúrese de que el personal que administrará el producto tenga la capacitación adecuada en medidas de resucitación cardiopulmonar y tengan fácil acceso a los servicios de emergencias médicas (EMS) (5.1).
- Riesgo de hipersensibilidad, reacciones adversas graves y desarrollo de anticuerpos en pacientes con síndrome de Hunter con mutaciones genéticas importantes: Los pacientes con síndrome de Hunter que tienen 7 años de edad o menos con delección completa de genes, gran reordenación de genes o con mutaciones sin sentido, de cambio de pauta de lectura o en el corte y empalme experimentaron una incidencia más alta de reacciones de hipersensibilidad, reacciones adversas graves y desarrollo de anticuerpos contra la idursulfasa (5.2).
- Riesgo de complicaciones respiratorias agudas: Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria o febril aguda pueden correr más riesgo de sufrir complicaciones que pongan en peligro la vida debido a las reacciones de hipersensibilidad. Debería considerarse cuidadosamente el estado clínico del paciente antes de la administración de ELAPRASE y considerarse retrasar la infusión de ELAPRASE (5.3).

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en al menos tres pacientes ( $\geq 9\%$ ) de cinco años de edad o más fueron dolor de cabeza, prurito, dolor musculoesquelético, urticaria, diarrea y tos. Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en al menos tres pacientes ( $\geq 10\%$ ) de siete años de edad o menos fueron pirexia, sarpullido, vómitos y urticaria. En todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más comunes que requirieron intervención médica fueron reacciones de hipersensibilidad, que incluyeron sarpullido, urticaria, prurito, sofocos, pirexia y dolor de cabeza (6.1).

Para informar sobre PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Shire Medical Information al 1-866-888-0660 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

Consulte la Sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisión: 11/2018

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### ADVERTENCIA: RIESGO DE ANAFILAXIA

#### 1 INDICACIONES Y USO

#### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Dosis recomendada
- Instrucciones de preparación
- Instrucciones de administración
- Almacenamiento y estabilidad

#### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

#### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia
- Riesgo de hipersensibilidad, reacciones adversas graves y desarrollo de anticuerpos en pacientes con síndrome de Hunter con mutaciones genéticas importantes
- Riesgo de complicaciones respiratorias agudas
- Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

#### 6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos
- Inmunogenicidad
- Experiencia posterior a la comercialización

#### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico

#### 10 SOBREDOSIS

#### 11 DESCRIPCIÓN

#### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

#### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- Ensayos clínicos con pacientes de 5 años de edad o más
- Ensayos clínicos con pacientes de 7 años de edad o menos

#### 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

#### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\*No se incluyen las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

# ELAPRASE® (idursulfasa) solución inyectable, para administración por vía intravenosa

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### ADVERTENCIA: RIESGO DE ANAFILAXIA

Se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales en algunos pacientes durante las infusiones de ELAPRASE o hasta 24 horas después. Se han informado casos de anafilaxia, que se presenta como dificultad para respirar, hipoxia, hipotensión, urticaria y/o angioedema de garganta o lengua, durante las infusiones de ELAPRASE o después, independientemente de la duración del ciclo de tratamiento. Observe atentamente a los pacientes durante la administración de ELAPRASE y después de esta, y esté preparado para manejar una anafilaxia. Informe a los pacientes con respecto a los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que deben procurar atención médica inmediata si se presentaran los síntomas. Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden estar en riesgo de sufrir una exacerbación aguda grave de su compromiso respiratorio debido a las reacciones de hipersensibilidad, y requieren control adicional [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3) y Reacciones adversas (6)].

## 1 INDICACIONES Y USO

ELAPRASE está indicado para pacientes con síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II o MPS II). Se demostró que ELAPRASE mejora la habilidad de caminar en los pacientes de 5 años de edad o más.

No se dispone de datos para demostrar una mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad ni el resultado clínico a largo plazo en pacientes de entre 16 meses y 5 años de edad; no obstante, el tratamiento con ELAPRASE ha reducido el volumen del bazo en forma similar a en adultos y niños de 5 años de edad o más.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de ELAPRASE en pacientes pediátricos de menos de 16 meses de edad [consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)].

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Dosis recomendada

El régimen posológico recomendado para ELAPRASE es 0.5 mg por kilogramo de peso corporal administrado una vez a la semana como infusión intravenosa.

Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y alteración del color antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

### 2.2 Instrucciones de preparación

Prepare y use ELAPRASE de acuerdo a los siguientes pasos, empleando una técnica aséptica:

- Se debe determinar el volumen total de ELAPRASE que se administrará y la cantidad de viales necesarios en función del peso del paciente y la dosis recomendada de 0.5 mg/kg.

$$\text{Peso del paciente (kg)} \times 0.5 \text{ mg por kg de ELAPRASE} \div 2 \text{ mg por ml} = \text{Cant. total de ml de ELAPRASE}$$

$$\text{Cant. total de ml de ELAPRASE} \div 3 \text{ ml por vial} = \text{Cant. total de viales}$$

Redondee hacia arriba para determinar la cantidad necesaria de viales completos. Retire el número necesario de viales del refrigerador para que tomen temperatura ambiente.

- Antes de extraer la solución ELAPRASE del vial, inspeccione visualmente cada vial y revise si hay partículas de material o alteración del color. La solución ELAPRASE debe estar incolora y entre transparente y levemente opalescente. No utilice la solución si presenta alteraciones del color o partículas de material. No agite la solución ELAPRASE.
- Extraiga el volumen de ELAPRASE calculado de la cantidad adecuada de viales.
- Agregue el volumen calculado de solución ELAPRASE a una bolsa de 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9 %, USP para infusión intravenosa.
- Mezcle con cuidado. No agite la solución.

### 2.3 Instrucciones de administración

Administre la solución ELAPRASE diluida al paciente utilizando un conjunto de infusión de baja unión a proteínas equipado con un filtro en línea de 0.2 micrones (µm) de baja unión a proteínas.

El volumen total de la infusión debería administrarse durante un período de 3 horas, que puede reducirse gradualmente a 1 hora si no se observan reacciones de hipersensibilidad. Algunos pacientes pueden requerir tiempos de infusión más prolongados debido a reacciones de hipersensibilidad; no obstante, el tiempo de infusión no debería exceder las 8 horas. La velocidad inicial de infusión debe ser

de 8 ml por hora los primeros 15 minutos. Si la infusión es bien tolerada, la velocidad de infusión puede aumentarse a incrementos de 8 ml por hora cada 15 minutos. La velocidad de infusión no debe exceder 100 ml por hora. Se puede hacer más lenta la infusión o bien detenerla en forma temporaria o interrumpirla en esa visita en caso de que aparezcan reacciones de hipersensibilidad [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. No debe infundirse ELAPRASE con otros productos en el mismo tubo de infusión.

### 2.4 Almacenamiento y estabilidad

ELAPRASE no contiene conservantes; por lo tanto, después de la dilución con solución salina, las bolsas de infusión deben usarse de inmediato. Si no es posible el uso inmediato, la solución diluida debe almacenarse refrigerada entre 2°C y 8°C (36°F a 46°F) por 24 horas como máximo. Aparte del momento de la infusión, no almacene la solución ELAPRASE diluida a temperatura ambiente. Se debe descartar todo producto no utilizado o el material de desecho y desecharlo de conformidad con los requisitos locales.

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Solución inyectable: 6 mg/3 ml (2 mg/ml) en viales para uso único

## 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

Reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, se han presentado durante la infusión y hasta 24 horas después. Algunas de estas reacciones fueron potencialmente mortales e incluyeron dificultad para respirar, hipoxia, hipotensión, urticaria y angioedema de garganta o lengua, independientemente de la duración del ciclo de tratamiento.

Si aparecen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas agudas, interrumpa inmediatamente la infusión de ELAPRASE y comience el tratamiento médico adecuado. Cuando se presentaron reacciones intensas durante ensayos clínicos, las infusiones subsiguientes se manejaron mediante el uso de antihistamínicos y/o corticosteroides antes o durante las infusiones, velocidades más bajas de infusión de ELAPRASE y/o interrupción temprana de la infusión de ELAPRASE [consulte Reacciones adversas (6)].

En ensayos clínicos con ELAPRASE, 16 de 108 pacientes (15 %) experimentaron reacciones de hipersensibilidad durante 26 de las 8,274 infusiones (0.3 %). Estas reacciones fueron eventos adversos en, al menos, dos de estos tres sistemas del cuerpo: cutáneo, respiratorio y cardiovascular. De estos 16 pacientes, 11 tuvieron reacciones anafilácticas durante 19 de 8,274 infusiones (0.2 %), con síntomas de broncoespasmo, cianosis, disnea, eritema, edema (facial y periférico), sofocos, sarpullido, dificultad para respirar, urticaria, vómitos y sibilancias.

En informes posteriores a la comercialización, los pacientes que recibieron ELAPRASE experimentaron reacciones anafilácticas hasta varios años después de iniciar el tratamiento. Se informó que algunos pacientes tuvieron eventos anafilácticos reiterados en el transcurso de un período de dos a cuatro meses de tiempo. El manejo médico incluyó tratamiento con antihistamínicos, agonistas betaadrenérgicos inhalados, corticosteroides, oxígeno y vasopresores. El tratamiento se interrumpió para algunos pacientes, mientras que otros continuaron el tratamiento con premedicación y a una velocidad más lenta.

Debido a la posibilidad de reacciones intensas, el apoyo médico apropiado debe estar disponible inmediatamente cuando se administre ELAPRASE. Observe a los pacientes atentamente durante un período de tiempo adecuado después de la administración de ELAPRASE, teniendo en cuenta el tiempo hasta la aparición de la anafilaxia visto en ensayos clínicos anteriores a la comercialización y los informes posteriores a la comercialización. Informe a los pacientes con respecto a los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que busquen atención médica inmediata si se presentaran los signos y síntomas.

### 5.2 Riesgo de hipersensibilidad, reacciones adversas graves y desarrollo de anticuerpos en pacientes con síndrome de Hunter con mutaciones genéticas importantes

En el ensayo clínico con pacientes con síndrome de Hunter que tienen 7 años de edad o menos, con delección completa de genes, gran reordenación de genes o con mutaciones sin sentido, de cambio de pauta de lectura o en el corte y empalme, estos experimentaron una incidencia más alta de reacciones de hipersensibilidad, reacciones adversas graves y desarrollo de anticuerpos contra la idursulfasa que los pacientes con síndrome de Hunter con mutaciones de cambio de aminoácido. Once de 15 (73 %) pacientes con delección completa de genes, gran reordenación de genes o con mutaciones sin sentido, de cambio de pauta de lectura o en el corte y empalme, y cinco de 12 (42 %) pacientes con mutaciones de cambio de aminoácido experimentaron reacciones de hipersensibilidad. Nueve de 15 (60 %) pacientes con delección completa de genes, gran reordenación de genes o con mutaciones sin sentido, de cambio de pauta de lectura o en el corte y empalme, y

# ELAPRASE® (idursulfasa) solución inyectable, para administración por vía intravenosa

dos de 12 (17 %) pacientes con mutaciones de cambio de aminoácido tuvieron reacciones graves de hipersensibilidad. Los 15 pacientes con delección completa de genes, gran reordenación de genes o con mutaciones sin sentido, de cambio de pauta de lectura o en el corte y empalme desarrollaron anticuerpos contra la idursulfasa (ELAPRASE), en comparación con solo 3 pacientes con mutaciones de cambio de aminoácido (Tabla 2). Trece pacientes con estas mutaciones desarrollaron anticuerpos neutralizantes, que interfieren con la recaptación de ELAPRASE en la célula o la actividad enzimática de ELAPRASE, en comparación con solo un paciente con mutación de cambio de aminoácido [consulte *Advertencias y precauciones (5.1), Reacciones adversas (6.1, 6.2) y Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

## 5.3 Riesgo de complicaciones respiratorias agudas

Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria febril aguda al momento de recibir la infusión de ELAPRASE pueden correr más riesgo de sufrir complicaciones que pongan en peligro la vida debido a las reacciones de hipersensibilidad. Debería considerarse cuidadosamente el estado clínico del paciente antes de la administración de ELAPRASE y considerarse retrasar la infusión de ELAPRASE. Un paciente que tenía una traqueotomía, enfermedad severa en las vías respiratorias y una enfermedad febril aguda experimentó dificultad para respirar, hipoxia, cianosis y crisis convulsiva con pérdida del conocimiento durante la infusión de ELAPRASE.

## 5.4 Riesgo de insuficiencia cardiopulmonar aguda

Se debe tener precaución al administrar ELAPRASE a pacientes susceptibles a hipervolemia, o a pacientes con enfermedad respiratoria aguda subyacente o función cardíaca y/o respiratoria comprometida para quienes está indicada la restricción de líquidos. Estos pacientes pueden correr riesgo de sufrir una exacerbación grave de su estado respiratorio o cardíaco durante las infusiones. Debe haber apoyo médico y medidas de control adecuados disponibles inmediatamente durante la infusión de ELAPRASE y algunos pacientes pueden requerir tiempos prolongados de observación que deberían basarse en las necesidades individuales del paciente [consulte *Reacciones adversas (6.1, 6.3)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes de la información del producto:

- Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más comunes (>10 %) después del tratamiento con ELAPRASE fueron reacciones de hipersensibilidad, que incluyeron sarpullido, urticaria, prurito, sofocos, pirexia y dolor de cabeza. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad que requirieron intervención mejoraron al enlentecer la velocidad de infusión, al detener la infusión en forma temporal, con la administración, o no, de tratamientos adicionales que incluyeron antihistamínicos, corticosteroides o ambos antes de las infusiones o durante estas.

En ensayos clínicos, las reacciones adversas graves más frecuentes después del tratamiento con ELAPRASE fueron episodios de hipoxia. Otras reacciones adversas graves destacadas que se observaron en los pacientes que recibieron tratamiento con ELAPRASE, pero no en los pacientes que recibieron placebo incluyeron un caso de cada una de las siguientes reacciones: arritmia cardíaca, embolia pulmonar, cianosis, insuficiencia respiratoria, infección y artralgia.

### Ensayos clínicos con pacientes de 5 años de edad o más

Se llevó a cabo un ensayo clínico a doble ciego, controlado con placebo, de 53 semanas de duración con ELAPRASE en 96 pacientes de sexo masculino con síndrome de Hunter, de entre 5 y 31 años de edad. De los 96 pacientes, el 83 % eran de raza blanca, no hispana. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de tratamiento, cada uno con 32 pacientes: ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana, ELAPRASE 0.5 mg/kg semana de por medio, o placebo. Se informaron reacciones de hipersensibilidad en el 69 % (22 de 32) de los pacientes que recibieron tratamiento con ELAPRASE una vez por semana.

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas que se presentaron en al menos el 9 % de los pacientes (≥3 pacientes) en el grupo de ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana y con una incidencia más alta que en el grupo de placebo.

**Tabla 1. Reacciones adversas que se presentaron en el ensayo controlado con placebo en al menos el 9 % de los pacientes del grupo de ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana y con una incidencia más alta que en el grupo de placebo (5 años de edad o más)**

| Grupo sistémico<br>Reacción adversa   | ELAPRASE<br>(0.5 mg/kg semanal)<br>N=32<br>n (%) | Placebo<br>N=32<br>n (%) |
|---|--|--------------------------|
| Trastorno gastrointestinal<br>Diarrea   | 3 (9%)   | 1 (3%)                   |
| Trastornos del tejido<br>musculoesquelético y conectivo<br>Dolor musculoesquelético | 4 (13%)  | 1 (3%)                   |
| Trastornos del sistema nervioso<br>Dolor de cabeza                                  | 9 (28%)  | 8 (25%)                  |
| Trastornos respiratorios,<br>torácicos y del mediastino<br>Tos                      | 3 (9%)   | 1 (3%)                   |
| Trastornos del tejido cutáneo<br>y subcutáneo<br>Prurito<br>Urticaria               | 8 (25%)<br>5 (16%)                               | 3 (9%)<br>0 (0%)         |

Las otras reacciones adversas que se presentaron en al menos el 9 % de los pacientes (≥3 pacientes) en el grupo que recibió ELAPRASE 0.5 mg/kg semana de por medio y con una incidencia más alta que en el grupo de placebo fueron, entre otras: sarpullido (19 %), sofocos (16 %), fatiga (13 %), taquicardia (9 %) y escalofríos (9 %).

### Ensayo de extensión

Se llevó a cabo un ensayo de extensión a rótulo abierto con pacientes que completaron el ensayo controlado con placebo. Noventa y cuatro de los 96 pacientes que se inscribieron en el ensayo controlado con placebo dieron su consentimiento para participar en el ensayo de extensión. Los 94 pacientes recibieron ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana durante 24 meses. No se informaron reacciones adversas graves nuevas. Aproximadamente la mitad (53 %) de los pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad durante el ensayo de extensión de 24 meses. Además de las reacciones adversas que se enumeran en la Tabla 1, entre las reacciones comunes de hipersensibilidad que se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes (≥5 pacientes) en el ensayo de extensión estuvieron las siguientes: sarpullido (23 %), pirexia (9 %), sofocos (7 %), eritema (7 %), náuseas (5 %), mareos (5 %), vómitos (5 %) e hipotensión (5 %).

### Ensayo clínico con pacientes de 7 años de edad o menos

Se llevó a cabo un ensayo a rótulo abierto, de un solo grupo, de 53 semanas de duración, para determinar la seguridad del tratamiento con ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana en pacientes con síndrome de Hunter, de 16 meses a 4 años de edad (n=20) y de 5 a 7.5 años de edad (n=8) en el momento de la inscripción. Los pacientes experimentaron reacciones adversas similares a las observadas en ensayos clínicos con pacientes de 5 años o más, siendo las reacciones de hipersensibilidad (57 %) las reacciones adversas más comunes después del tratamiento con ELAPRASE. Una incidencia más alta de las siguientes reacciones de hipersensibilidad comunes se informaron en este grupo de edad más joven: pirexia (36 %), sarpullido (32 %) y vómitos (14 %). Las reacciones adversas graves más comunes, que se presentaron en al menos el 10 % de los pacientes (≥3 pacientes) fueron, entre otras: bronconeumonía/neumonía (18 %), infección de oído (11 %) y pirexia (11 %).

Los resultados de análisis genotípicos de 27 pacientes fueron los siguientes: 15 tenían delección completa de genes, gran reordenación de genes o con mutaciones sin sentido, de cambio de pauta de lectura o en el corte y empalme, y 12 tenían mutaciones de cambio de aminoácido.

Los resultados de seguridad demostraron que los pacientes con delección completa de genes, gran reordenación de genes o con mutaciones sin sentido, de cambio de pauta de lectura o en el corte y empalme tienen más probabilidades de experimentar reacciones de hipersensibilidad y tener reacciones adversas graves después de la administración de ELAPRASE que los pacientes con mutaciones de cambio de aminoácido. En la Tabla 2, se resumen estos hallazgos.

# ELAPRASE® (idursulfasa) solución inyectable, para administración por vía intravenosa

**Tabla 2. Impacto del estado de anticuerpos y mutaciones genéticas sobre la aparición de reacciones adversas graves e hipersensibilidad en pacientes de 7 años de edad o menos que fueron tratados con ELAPRASE**

|  |  |                                 | Anticuerpos contra la idursulfasa (Ab) |          | Anticuerpos neutralizantes contra la idursulfasa (NAb) |          |    |
|--|--|---------------------------------|--|----------|--|----------|----|
|  |  | Total                           | Positivo                               | Negativo | Positivo   | Negativo |    |
| Estado de anticuerpos informado (pacientes)    |  | 28                              | 19                                     | 9        | 15   | 13       |    |
| Reacciones adversas graves* (pacientes)        |  | 13                              | 11                                     | 2        | 9  | 4        |    |
| Hipersensibilidad (pacientes)                  |  | 16                              | 12                                     | 4        | 10   | 6        |    |
| Pacientes con datos genotípicos                |  | 27                              |  |          |  |          |    |
| M<br>U<br>T<br>A<br>C<br>I<br>O<br>N<br>E<br>S | Mutación de cambio de aminoácido (n=12)  | Estado de anticuerpos           | 12                                     | 3        | 9  | 1        | 11 |
|  |  | Reacciones adversas graves      | 2                                      | 0        | 2  | 0        | 2  |
|  |  | Reacciones de hipersensibilidad | 5                                      | 1        | 4  | 0        | 5  |
|  | Mutaciones de delección completa de genes, gran reordenación de genes, sin sentido, cambio de pauta de lectura, corte y empalme (n=15) | Estado de anticuerpos           | 15                                     | 15       | 0  | 13       | 2  |
|  |  | Reacciones adversas graves      | 9                                      | 9        | 0  | 7        | 2  |
|  |  | Reacciones de hipersensibilidad | 11                                     | 11       | 0  | 10       | 1  |

\* Las reacciones adversas graves fueron, entre otras: bronconeumonía/neumonía, infección de oído y piroxia [consulte Reacciones adversas (6.1)].

## 6.2 Inmunogenicidad

### Ensayos clínicos con pacientes de 5 años de edad o más

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. En ensayos clínicos con pacientes de 5 años o más, tuvieron datos de inmunogenicidad disponibles para análisis 63 de los 64 pacientes tratados con ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana o placebo durante 53 semanas, seguido de ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana en el ensayo de extensión. De los 63 pacientes, 32 (51 %) pacientes tuvieron resultado positivo de anticuerpos IgG contra la idursulfasa (Ab) al menos una vez (Tabla 2). De los 32 pacientes Ab-positivos, 23 (72 %) tuvieron resultado positivo de Ab en tres o más puntos de tiempo diferentes (Ab persistentes). La incidencia de reacciones de hipersensibilidad fue más alta en pacientes que tuvieron resultado positivo en los análisis de Ab que en los que tuvieron resultado negativo.

Trece de los 32 (41 %) pacientes Ab-positivos también tuvieron resultados positivos de anticuerpos que neutralizan la recaptación de la idursulfasa en las células (anticuerpos neutralizantes de la recaptación, NAb de recaptación) o la actividad enzimática (NAb de actividad) al menos una vez, y 8 (25 %) de los pacientes Ab-positivos tuvieron NAb persistentes. No hubo una relación clara entre la presencia de Ab o de NAb y la respuesta terapéutica.

### Ensayo clínico con pacientes de 7 años de edad o menos

En el ensayo clínico con pacientes de 7 años de edad o menos, 19 de 28 (68 %) pacientes tratados con ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana tuvieron resultado Ab-positivo en los análisis. De los 19 pacientes Ab-positivos, 16 (84 %) tuvieron resultado positivo de Ab en tres o más puntos de tiempo diferentes (Ab persistentes). Además, 15 de los 19 (79 %) pacientes Ab-positivos tuvieron resultado positivo en los análisis de NAb, y 14 de los 15 (93 %) pacientes NAb-positivos tuvieron NAb persistentes.

Los 15 pacientes con delección completa de genes, gran reordenación de genes o con mutaciones sin sentido, de cambio de pauta de lectura o en el corte y empalme tuvieron resultado positivo en los análisis de Ab (Tabla 2). De estos 15 pacientes, se hallaron anticuerpos neutralizantes en 13 (87 %) pacientes. Los NAb en estos pacientes se desarrollaron más tempranamente (en la mayoría se informó un resultado positivo en la Semana 9 en lugar de la Semana 27, según lo informado en ensayos clínicos con pacientes de más de 5 años de edad) y estuvieron asociados a títulos más altos y una mayor actividad neutralizante *in vitro* que en los pacientes de más de 5 años de edad. La presencia de Ab estuvo

asociada a una exposición sistémica reducida a la idursulfasa [consulte Farmacología clínica (12.3)].

Los datos de inmunogenicidad reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de los análisis fueron positivos para los anticuerpos contra la idursulfasa en determinaciones específicas, y dependen altamente de la sensibilidad y la especificidad de estas determinaciones. La incidencia observada de anticuerpos positivos en una determinación puede estar afectada por diversos factores, como por ejemplo, el manejo de las muestras, el momento de recolección de muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, podría resultar engañosa la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra la idursulfasa con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos.

### 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de ELAPRASE luego de su aprobación. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria de parte de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

En la experiencia posterior a la comercialización, se presentaron síntomas y signos tardíos de reacciones anafilácticas, hasta 24 horas después del tratamiento inicial y de la recuperación de una primera reacción anafiláctica. Además, algunos pacientes experimentaron anafilaxia reiterada durante un período de entre dos y cuatro meses y hasta varios años después de iniciar el tratamiento con ELAPRASE [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Un paciente de sexo masculino, de siete años de edad, con síndrome de Hunter que recibió ELAPRASE a una dosis dos veces más alta que la recomendada (1 mg/kg por semana) durante 1.5 años, experimentó dos eventos anafilácticos después de 4.5 años de tratamiento. Se le retiró el tratamiento [consulte Sobredosis (10)].

Las reacciones adversas graves que produjeron la muerte incluyeron paro cardiorrespiratorio, insuficiencia respiratoria, dificultad para respirar, insuficiencia cardíaca y neumonía.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y controlados de forma apropiada con ELAPRASE en mujeres embarazadas. Los datos disponibles de una pequeña cantidad de casos posteriores a la comercialización con el uso de ELAPRASE en el embarazo son insuficientes para informar los riesgos de malformaciones congénitas graves, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos asociados con el fármaco. En un estudio de reproducción animal no se observaron indicios de efectos adversos en el desarrollo pre- y posnatal con la administración intravenosa de idursulfasa en ratas preñadas dos veces por semana, desde el día 6 de gestación hasta el día 19 de lactancia, a aproximadamente 4 veces la dosis semanal humana recomendada de 0,5 mg/kg en función de la superficie corporal (consulte Datos).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de malformaciones congénitas graves y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformación congénita, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU. el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

#### Datos

##### Datos en animales

En un estudio de desarrollo pre- y posnatal se administró idursulfasa en ratas preñadas dos veces por semana, por vía intravenosa, desde el día 6 de gestación hasta el día 19 de lactancia. No se observaron efectos adversos significativos en el desarrollo pre- y posnatal de las crías con dosis intravenosas dos veces por semana de hasta 12,5 mg/kg (aproximadamente 4 veces la dosis semanal humana recomendada de 0,5 mg/kg en función de la superficie corporal).

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de idursulfasa en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. La idursulfasa fue excretada en la leche materna de las ratas lactantes (consulte Datos). Cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que también lo esté en la leche humana. Es necesario considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de ELAPRASE de la madre, así como cualquier posible efecto adverso de ELAPRASE o de la afección materna subyacente en el lactante.

#### Datos

La idursulfasa fue excretada en la leche materna de las ratas lactantes a una concentración más alta (entre 4 y 5 veces) que la concentración máxima en

# ELAPRASE® (idursulfasa) solución inyectable, para administración por vía intravenosa

sangre cuando se administró como dosis intravenosa única de hasta 2,5 mg/kg. La concentración del fármaco en la leche animal no predice necesariamente la concentración del fármaco en la leche humana.

## 8.4 Uso pediátrico

Se llevaron a cabo ensayos clínicos con ELAPRASE en 96 pacientes con síndrome de Hunter, de entre 5 y 31 años de edad, estando la mayoría de los pacientes en el grupo de edad pediátrica (mediana de edad: 15 años). Además, se llevó a cabo un ensayo clínico a rótulo abierto, no controlado, con 28 pacientes con síndrome de Hunter, de entre 16 meses y 7.5 años de edad. Los pacientes de 16 meses a 5 años de edad demostraron una reducción en el volumen del bazo que fue similar a la vista en adultos y niños de 5 años o más. Sin embargo, no hay datos que respalden una mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad o en el resultado clínico a largo plazo en pacientes de entre 16 meses y 5 años de edad. [consulte Estudios clínicos (14)].

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de ELAPRASE en pacientes pediátricos de menos de 16 meses de edad.

## 8.5 Uso geriátrico

En los estudios clínicos de ELAPRASE, no se incluyó a pacientes de más de 31 años de edad. Se desconoce si los pacientes de más edad responden en forma diferente de los pacientes más jóvenes.

## 10 SOBREDOSIS

Un paciente con síndrome de Hunter que recibió ELAPRASE a dos veces la dosis recomendada durante un año y medio experimentó dos reacciones anafilácticas en el transcurso de un período de 3 meses, 4.5 años después de iniciar el tratamiento con ELAPRASE.

## 11 DESCRIPCIÓN

ELAPRASE es una formulación de idursulfasa, una forma purificada de la iduronato-2-sulfatasa humana, una enzima lisosomal. La idursulfasa se elabora a partir de una tecnología de ADN recombinante en una línea celular humana. La idursulfasa es una enzima que hidroliza los ésteres del 2-sulfato de los residuos de sulfato de iduronato terminal, a partir de los glicosaminoglicanos dermatán sulfato y heparán sulfato en los lisosomas de diversos tipos celulares.

La idursulfasa es una glicoproteína de 525 aminoácidos y tiene un peso molecular de 76 kilodaltons aproximadamente. La enzima contiene ocho sitios de glicosilación ligada a asparagina ocupados por estructuras de oligosacáridos complejos. La actividad enzimática de la idursulfasa depende de la modificación postranslacional de una cisteína específica a formilglicina. La idursulfasa posee una actividad específica que va de 46 a 74 unidades/mg de proteína (una unidad se define como la cantidad de enzima necesaria para hidrolizar 1 micromol de sustrato disacárido de heparina por hora, según las condiciones específicas de la determinación).

ELAPRASE se administra como infusión intravenosa y su presentación es una solución estéril, no pirógena, incolora entre transparente y levemente opalescente, que debe diluirse antes de la administración en un solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9 %, USP. Cada vial contiene un volumen extraíble de 3 ml con una concentración de idursulfasa de 2 mg/ml a un pH de 6, aproximadamente. Cada vial contiene 6 mg de idursulfasa, cloruro de sodio (24 mg), fosfato de sodio monobásico monohidratado (6.75 mg), fosfato de sodio dibásico heptahidratado (2.97 mg) y polisorbato 20 (0.66 mg). ELAPRASE no contiene conservantes. Cada vial es para uso único solamente.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II o MPS II) es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, provocada por niveles insuficientes de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa. Esta enzima cliva las fracciones de 2-O-sulfato terminales de los glicosaminoglicanos (GAG) dermatán sulfato y heparán sulfato. Debido a la falta o la insuficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa en pacientes con síndrome de Hunter, los GAG se acumulan progresivamente en los lisosomas de diversas células, lo que provoca ingurgitación celular, organomegalia, destrucción tisular y disfunción de sistemas orgánicos.

El objetivo de ELAPRASE es proporcionar una enzima exógena para la recaptación en los lisosomas celulares. Los residuos de manosa-6-fosfato (M6P) de las cadenas de oligosacáridos permiten una unión específica de la enzima a los receptores de M6P que se encuentran en la superficie celular, lo que provoca la internalización celular de la enzima, para alcanzar los lisosomas intracelulares y lograr el catabolismo posterior de los GAG acumulados.

### 12.2 Farmacodinámica

Se observaron disminuciones en los niveles de GAG en orina después del tratamiento con ELAPRASE. Se desconoce cuál es la sensibilidad de los GAG en orina a las modificaciones en la dosificación de ELAPRASE, y no se ha establecido la relación de los GAG en orina con otras medidas de respuesta clínica. Los

pacientes que tuvieron resultado positivo en los análisis de anticuerpos contra la idursulfasa (Ab) experimentaron una disminución menos pronunciada en los niveles de GAG en orina [consulte Reacciones adversas (6.2) y Estudios clínicos (14.1, 14.2)].

## 12.3 Farmacocinética

### Ensayos clínicos con pacientes de 5 años de edad o más

Las características farmacocinéticas de la idursulfasa se evaluaron en 59 pacientes con síndrome de Hunter. La concentración de la idursulfasa en suero se cuantificó utilizando un ensayo de determinación de sustancias inmunoabsorbentes unidas a enzimas (Enzyme Linked Immunosorbent Assays, ELISA) específico para el antígeno. El área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) aumentó en forma más que proporcional a la dosis, dado que la dosis aumentó de 0.15 mg/kg a 1.5 mg/kg después de una única infusión de 1 hora de ELAPRASE. Los parámetros de farmacocinética con el régimen de dosis recomendado (0.5 mg/kg de ELAPRASE administrado en forma semanal como una infusión de 3 horas) se determinaron en la Semana 1 y en la Semana 27, en 10 pacientes de entre 7.7 y 27 años (Tabla 3). No se observaron diferencias aparentes en los valores de los parámetros farmacocinéticos (pharmacokinetics, PK) entre la Semana 1 y la Semana 27, independientemente del estado de anticuerpos de estos pacientes.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de pacientes de entre 7.7 y 27 años de edad

| Parámetro de farmacocinética | Semana 1<br>Media (desviación estándar) | Semana 27<br>Media (desviación estándar) |
|------------------------------|---|--|
| C <sub>max</sub> (mcg/ml)    | 1.5 (0.6)                               | 1.1 (0.3)                                |
| AUC (min·mcg/ml)             | 206 (87)                                | 169 (55)                                 |
| t <sub>1/2</sub> (min)       | 44 (19)                                 | 48 (21)                                  |
| CL (ml/min/kg)               | 3.0 (1.2)                               | 3.4 (1.0)                                |
| V <sub>ss</sub> (ml/kg)      | 213 (82)                                | 254 (87)                                 |

### Ensayo clínico con pacientes de 7 años de edad o menos

Se evaluó la farmacocinética de la idursulfasa en 27 pacientes con síndrome de Hunter de entre 16 meses y 7.5 años de edad que recibieron ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana como infusión de 3 horas. La presencia de anticuerpos contra la idursulfasa (Ab) se asoció a una reducción en la exposición sistémica a la idursulfasa. Ocho de los 18 pacientes Ab-positivos no tuvieron concentraciones mensurables de idursulfasa. Otros 9 pacientes Ab-positivos tuvieron valores disminuidos de C<sub>max</sub>, AUC y t<sub>1/2</sub> en la Semana 27 en comparación con la Semana 1 (Tabla 4). La farmacocinética de la idursulfasa fue similar entre la Semana 1 y la Semana 27 en pacientes Ab-negativos (Tabla 4).

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de pacientes de entre 16 meses y 7.5 años de edad

| Parámetro farmacocinético | Semana 1<br>(N=27)<br>Todos los pacientes<br>Media (desviación estándar) | Semana 27<br>Anticuerpos contra la idursulfasa (Ab)* |  |
|---------------------------|--|--|--|
|                           |  | (n=9)<br>Ab-negativos<br>Media (desviación estándar) | (n=10†)<br>Ab positivos<br>Media (desviación estándar) |
| C <sub>max</sub> (mcg/ml) | 1.33 (0.817)   | 1.40 (0.389)   | 0.706 (0.558)  |
| AUC (min·mcg/ml)          | 224 (76.9) <sup>#</sup>  | 281 (81.8)   | 122 (92.1) <sup>§</sup>                                |
| t <sub>1/2</sub> (min)    | 160 (69) <sup>#</sup>  | 134 (19)   | 84 (46) <sup>§</sup>                                   |
| CL (ml/min/kg)            | 2.4 (0.7) <sup>#</sup>   | 2.0 (0.8)  | 7.4 (6.0) <sup>§</sup>                                 |
| V <sub>ss</sub> (ml/kg)   | 394 (423) <sup>#</sup>   | 272 (112)  | 829 (636) <sup>§</sup>                                 |

\* El resultado positivo de anticuerpos contra la idursulfasa (Ab) se define como al menos una muestra de suero con un nivel mensurable de anticuerpos durante el estudio.

† Ocho de los 18 pacientes con Ab-positivos no tuvieron concentraciones mensurables en la Semana 27.

<sup>#</sup> N=26

<sup>§</sup> N=9

Todos los pacientes con genotipo de delección completa de genes o reordenación de genes (n = 8) desarrollaron anticuerpos en la Semana 27. Cinco de estos ocho pacientes no tuvieron concentraciones mensurables de idursulfasa en la Semana 27, y tres tuvieron una exposición sistémica más baja en la Semana 27 en comparación con la Semana 1.

# ELAPRASE® (idursulfasa) solución inyectable, para administración por vía intravenosa

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo con ELAPRASE en animales para evaluar la posible carcinogénesis ni estudios para evaluar la posible mutagénesis.

ELAPRASE administrado en dosis intravenosas de hasta 5 mg/kg, dos veces por semana (alrededor de 1.6 veces más que la dosis semanal recomendada para seres humanos sobre la base del área de superficie corporal) no produjo ningún efecto en la fertilidad ni en la función reproductora de ratas macho.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Ensayos clínicos con pacientes de 5 años de edad o más

La seguridad y eficacia de ELAPRASE se evaluaron en un ensayo clínico, con asignación aleatoria, a doble ciego, controlado con placebo, de 53 semanas de duración, en 96 pacientes con síndrome de Hunter. En el ensayo, participaron pacientes que tenían una deficiencia de la actividad de la enzima iduronato-2-sulfatasa y un porcentaje de la capacidad vital forzada prevista (% de FVC prevista) menor al 80 %. Los pacientes tenían entre 5 y 31 años. Los pacientes recibieron ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana (n=32), ELAPRASE 0.5 mg/kg semana de por medio (n=32), o placebo (n=32).

La evaluación del resultado de eficacia principal fue un puntaje mixto de dos componentes basado en la suma de los rangos de cambio desde el valor inicial hasta la Semana 53 en distancia caminada en seis minutos (prueba de caminata de 6 minutos) y los rangos de cambio en el % de FVC prevista. Este criterio de valoración principal mixto de dos componentes difiere significativamente, desde el punto de vista estadístico, entre los tres grupos, y la mayor diferencia se observó entre el grupo que recibió placebo y el grupo que recibió el tratamiento una vez por semana (ELAPRASE una vez por semana frente a placebo, p=0.0049).

El examen de los componentes individuales del puntaje mixto mostró que, en el análisis ajustado, el grupo que recibió tratamiento semanal con ELAPRASE experimentó un aumento medio 35 metros mayor en la distancia caminada en la prueba de seis minutos en comparación con el grupo de placebo. Los cambios en el % de FVC prevista no fueron significativos desde el punto de vista estadístico (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados del ensayo clínico

|  | ELAPRASE una vez por semana n=32* |             |            | Placebo n=32* |             |           | ELAPRASE una vez por semana – Placebo |
|--|-----------------------------------|-------------|------------|---------------|-------------|-----------|---------------------------------------|
|  | Valor inicial                     | Semana 53   | Cambio†    | Valor inicial | Semana 53   | Cambio†   |                                       |
| <b>Resultados de la prueba de caminata de 6 minutos (metros)</b>                 |                                   |             |            |               |             |           |                                       |
| Media ± desviación estándar  | 392 ± 108                         | 436 ± 138   | 44 ± 70    | 393 ± 106     | 400 ± 106   | 7 ± 54    | 37 ± 16‡                              |
| Mediana  | 397                               | 429         | 31         | 403           | 412         | -4        | 35 ± 14§                              |
| Percentiles (25.º, 75.º)   | 316, 488                          | 365, 536    | 0, 94      | 341, 469      | 361, 460    | -30, 31   | (p=0.01)                              |
| <b>Resultados de la prueba de capacidad vital forzada (% del valor previsto)</b> |                                   |             |            |               |             |           |                                       |
| Media ± desviación estándar  | 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‡                            |
| Mediana  | 54.9                              | 59.2        | 2.1        | 57.4          | 54.6        | -2.5      | 4.3 ± 2.3§                            |
| Percentiles (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 | (p=0.07)                              |

\* Un paciente del grupo que recibió placebo y un paciente del grupo que recibió ELAPRASE murieron antes de la Semana 53; la imputación se realizó a través de la última observación considerada en el análisis por intención de tratar

† Cambio, calculado como Semana 53 menos valor inicial

‡ Media observada ± SE

§ Media basada en el modelo del análisis de covarianza (analysis of covariance, ANCOVA) ± SE, ajustada para intensidad de la enfermedad en el punto de partida, la región y la edad.

Las evaluaciones de la farmacodinámicas incluyeron los niveles de GAG en orina y los cambios en el tamaño de hígado y bazo. En el momento inicial, los niveles de GAG en orina estaban elevados en todos los pacientes. Después de 53 semanas de tratamiento, los niveles medios de GAG en orina fueron significativamente menores en el grupo que recibió ELAPRASE una vez por semana; no obstante, los niveles de GAG permanecieron por arriba del límite superior de lo normal en la mitad de los pacientes que recibieron tratamiento con ELAPRASE. En el grupo que recibió placebo, los niveles de GAG en orina permanecieron elevados y esencialmente sin cambios. Se observaron disminuciones sostenidas en los

volúmenes del hígado y del bazo en el grupo que recibió ELAPRASE una vez por semana hasta la Semana 53, en comparación con el grupo que recibió placebo. Esencialmente, no se observaron cambios en los volúmenes del hígado y del bazo en el grupo que recibió placebo.

### Ensayo de extensión

Los pacientes que participaron en el ensayo controlado con placebo fueron elegibles para continuar con el tratamiento en un ensayo de extensión a rótulo abierto. En el ensayo de extensión, todos los pacientes recibieron ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana durante 24 meses.

Los pacientes que recibieron tratamiento con ELAPRASE una vez por semana y semana de por medio en el ensayo controlado con placebo tuvieron una mejoría en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos durante 8 meses adicionales de tratamiento en el ensayo de extensión. No hubo cambio en el % de FVC media prevista en ninguno de los pacientes con síndrome de Hunter después de 6 meses de tratamiento en el ensayo de extensión; no obstante, se demostró una leve disminución en dicho valor hasta el mes 24 del ensayo de extensión. No es claro qué efecto tiene ELAPRASE a largo plazo en la función pulmonar en los pacientes con síndrome de Hunter.

No hubo más reducciones en los niveles de GAG en orina en los pacientes que inicialmente recibieron tratamiento con ELAPRASE una vez por semana; sin embargo, los pacientes que recibieron ELAPRASE semana de por medio durante el ensayo controlado con placebo experimentaron mayores reducciones en los niveles de GAG en orina después de cambiar a un régimen de dosis más frecuentes durante el ensayo de extensión. La persistencia de niveles reducidos de GAG en orina no tuvieron correlación con el efecto a largo plazo demostrado en la distancia de la prueba de caminata de 6 minutos ni en el % de FVC prevista.

### 14.2 Ensayo clínico con pacientes de 7 años de edad o menos

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, a rótulo abierto, con un solo grupo, de 53 semanas de duración, para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de ELAPRASE 0.5 mg/kg una vez por semana en pacientes de sexo masculino con síndrome de Hunter de 7 años de edad o menos. Los resultados relacionados con la seguridad demostraron que los pacientes con mutaciones de delección completa de genes o gran reordenación de genes tienen más probabilidades de desarrollar anticuerpos, incluidos anticuerpos neutralizantes, y de experimentar reacciones de hipersensibilidad con la administración de ELAPRASE [consulte Reacciones adversas (6.1, 6.2)]. En los pacientes que permanecieron con resultados negativos para anticuerpos, el perfil farmacocinético, la reducción en los niveles de excreción de GAG en orina y la reducción en el volumen del bazo fueron similares a los de los adultos y los niños de 5 años o más. En los pacientes que tuvieron resultados positivos de anticuerpos persistentes, la presencia de anticuerpos contra la idursulfasa estuvo asociada a la reducción en la exposición sistémica a la idursulfasa y a un aumento menos pronunciado en los niveles de GAG en orina [consulte Farmacología clínica (12.2, 12.3)].

## 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

ELAPRASE se presenta como solución para inyección estéril en un vial de vidrio tipo I de 5 ml. Los viales están cerrados con un tapón de caucho de butilo con recubrimiento de fluororesina y un sellado de aluminio con tapa tipo flip-off de plástico azul.

Cada cartón contiene un solo vial NDC 54092-700-01

Almacene los viales de ELAPRASE en el cartón a entre 2°C y 8°C (entre 36°F y 46°F) para protegerlos de la luz. No los congele ni los agite. No use ELAPRASE después de la fecha de vencimiento que figura en el vial.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

### Información para los pacientes

Se debe advertir a los pacientes que se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales en algunos pacientes durante la terapia con ELAPRASE o hasta 24 horas después. Los pacientes que experimentaron reacciones anafilácticas pueden requerir observación prolongada. Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden estar en riesgo de sufrir una exacerbación aguda grave de su compromiso respiratorio debido a las reacciones de hipersensibilidad.

Se ha establecido una Encuesta de Resultados del Síndrome de Hunter para comprender mejor la variabilidad y la progresión del síndrome de Hunter (MPS II) en la población en su conjunto, y para monitorear y evaluar los efectos del tratamiento a largo plazo con ELAPRASE. Se alienta a los pacientes y a sus médicos a participar en este programa. Para obtener más información, llame a Shire Human Genetic Therapies, Inc. al 1-866-888-0660.

ELAPRASE es elaborado por:

Shire Human Genetic Therapies, Inc. 300 Shire Way, Lexington, MA 02421  
Licencia de los EE. UU. número 1593 N.º de teléfono: 1-866-888-0660

ELAPRASE es marca comercial registrada de Shire Human Genetic Therapies, Inc. S45290 02/19



## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ELAPRASE safely and effectively. See full prescribing information for ELAPRASE.

ELAPRASE® (idursulfase) injection, for intravenous use  
Initial U.S. Approval: 2006

### WARNING: RISK OF ANAPHYLAXIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

Life-threatening anaphylactic reactions, presenting as respiratory distress, hypoxia, hypotension, urticaria and/or angioedema of throat or tongue have occurred in some patients during and up to 24 hours after ELAPRASE infusions. Closely observe patients during and after ELAPRASE administration and be prepared to manage anaphylaxis. Inform patients of the signs and symptoms of anaphylaxis and have them seek immediate medical care should symptoms occur. Patients with compromised respiratory function or acute respiratory disease may be at risk of serious acute exacerbation of their respiratory compromise due to hypersensitivity reactions, and require additional monitoring. (5.1, 5.3, 6)

### INDICATIONS AND USAGE

ELAPRASE is a hydrolytic lysosomal glycosaminoglycan (GAG)-specific enzyme indicated for patients with Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). ELAPRASE has been shown to improve walking capacity in patients 5 years and older. In patients 16 months to 5 years of age, no data are available to demonstrate improvement in disease-related symptoms or long term clinical outcome; however, treatment with ELAPRASE has reduced spleen volume similarly to that of adults and children 5 years of age and older. The safety and efficacy of ELAPRASE have not been established in pediatric patients less than 16 months of age (1).

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage is 0.5 mg per kg of body weight administered once every week as an intravenous infusion (2).

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 6 mg/3 mL (2 mg/mL) in single-use vial (3)

### CONTRAINDICATIONS

- None (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis:** Ensure that personnel administering product are adequately trained in cardio-pulmonary resuscitative measures, and have ready access to emergency medical services (EMS) (5.1).
- **Risk of Hypersensitivity, Serious Adverse Reactions, and Antibody Development in Hunter Syndrome Patients with Severe Genetic Mutations:** Hunter syndrome patients aged 7 years and younger with complete gene deletion, large gene rearrangement, nonsense, frameshift, or splice site mutations experienced a higher incidence of hypersensitivity reactions, serious adverse reactions, and anti-idursulfase antibody development (5.2).
- **Risk of Acute Respiratory Complications:** Patients with compromised respiratory function or acute febrile or respiratory illness may be at higher risk of life-threatening complications from hypersensitivity reactions. Careful consideration should be given to the patient's clinical status prior to administration of ELAPRASE and consider delaying the ELAPRASE infusion (5.3).

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions occurring in at least three patients ( $\geq 9\%$ ) aged five years and older were headache, pruritus, musculoskeletal pain, urticaria, diarrhea, and cough. The most common adverse reactions occurring in at least three patients ( $\geq 10\%$ ) aged seven years and younger were pyrexia, rash, vomiting, and urticaria. In all clinical trials, the most common adverse reactions requiring medical intervention were hypersensitivity reactions, and included rash, urticaria, pruritus, flushing, pyrexia, and headache (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Shire Medical Information at 1-866-888-0660 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 11/2018

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### WARNING: RISK OF ANAPHYLAXIS

#### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose
- 2.2 Preparation Instructions
- 2.3 Administration Instructions
- 2.4 Storage and Stability

#### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

#### 4 CONTRAINDICATIONS

#### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis
- 5.2 Risk of Hypersensitivity, Serious Adverse Reactions, and Antibody Development in Hunter Syndrome Patients with Severe Genetic Mutations
- 5.3 Risk of Acute Respiratory Complications
- 5.4 Risk of Acute Cardiorespiratory Failure

#### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

#### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

#### 10 OVERDOSAGE

#### 11 DESCRIPTION

#### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

#### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

#### 14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Clinical Trials in Patients 5 Years and Older
- 14.2 Clinical Trial in Patients 7 Years and Younger

#### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

#### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

# ELAPRASE® (idursulfase) injection, for intravenous use

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: RISK OF ANAPHYLAXIS

Life-threatening anaphylactic reactions have occurred in some patients during and up to 24 hours after ELAPRASE infusions. Anaphylaxis, presenting as respiratory distress, hypoxia, hypotension, urticaria and/or angioedema of throat or tongue have been reported to occur during and after ELAPRASE infusions, regardless of duration of the course of treatment. Closely observe patients during and after ELAPRASE administration and be prepared to manage anaphylaxis. Inform patients of the signs and symptoms of anaphylaxis and have them seek immediate medical care should symptoms occur. Patients with compromised respiratory function or acute respiratory disease may be at risk of serious acute exacerbation of their respiratory compromise due to hypersensitivity reactions, and require additional monitoring [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.3) and Adverse Reactions (6)*].

## 1 INDICATIONS AND USAGE

ELAPRASE is indicated for patients with Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). ELAPRASE has been shown to improve walking capacity in patients 5 years and older.

In patients 16 months to 5 years of age, no data are available to demonstrate improvement in disease-related symptoms or long term clinical outcome; however, treatment with ELAPRASE has reduced spleen volume similarly to that of adults and children 5 years of age and older.

The safety and efficacy of ELAPRASE have not been established in pediatric patients less than 16 months of age [see *Use in Specific Populations (8.4)*].

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Recommended Dose

The recommended dosage regimen of ELAPRASE is 0.5 mg per kg of body weight administered once weekly as an intravenous infusion.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

### 2.2 Preparation Instructions

Prepare and use ELAPRASE according to the following steps using aseptic technique:

- Determine the total volume of ELAPRASE to be administered and the number of vials needed based on the patient's weight and the recommended dose of 0.5 mg/kg.

$$\text{Patient's weight (kg)} \times 0.5 \text{ mg per kg of ELAPRASE} \div 2 \text{ mg per mL} = \text{Total mL of ELAPRASE}$$

$$\text{Total mL of ELAPRASE} \div 3 \text{ mL per vial} = \text{Total number of vials}$$

Round up to the next whole vial to determine the total number of vials needed. Remove the required number of vials from the refrigerator to allow them to reach room temperature.

- Before withdrawing the ELAPRASE solution from the vial, visually inspect each vial for particulate matter and discoloration. The ELAPRASE solution should be clear to slightly opalescent and colorless. Do not use if the solution is discolored or if there is particulate matter in the solution. Do not shake the ELAPRASE solution.
- Withdraw the calculated volume of ELAPRASE from the appropriate number of vials.
- Add the calculated volume of ELAPRASE solution to a 100 mL bag of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP for intravenous infusion.
- Mix gently. Do not shake the solution.

### 2.3 Administration Instructions

Administer the diluted ELAPRASE solution to patients using a low-protein-binding infusion set equipped with a low-protein-binding 0.2 micrometer ( $\mu\text{m}$ ) in-line filter.

The total volume of infusion should be administered over a period of 3 hours, which may be gradually reduced to 1 hour if no hypersensitivity reactions are observed. Patients may require longer infusion times if hypersensitivity reactions occur; however, infusion times should not exceed 8 hours. The initial infusion rate should be 8 mL per hour for the first 15 minutes. If the infusion is well tolerated, the rate of infusion may be increased by 8 mL per hour increments every 15 minutes. The infusion rate should not exceed 100 mL per hour. The infusion rate may be slowed, temporarily stopped, or discontinued for that visit in the event of hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. ELAPRASE should not be infused with other products in the infusion tubing.

## 2.4 Storage and Stability

ELAPRASE does not contain preservatives; therefore, after dilution with saline, the infusion bags should be used immediately. If immediate use is not possible, the diluted solution should be stored refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours. Other than during infusion, do not store the diluted ELAPRASE solution at room temperature. Any unused product or waste material should be discarded and disposed of in accordance with local requirements.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 6 mg/3 mL (2 mg/mL) in single-use vials

## 4 CONTRAINDICATIONS

None.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have occurred during and up to 24 hours after infusion. Some of these reactions were life-threatening and included respiratory distress, hypoxia, hypotension, urticaria, and angioedema of the throat or tongue, regardless of duration of the course of treatment.

If anaphylactic or other acute reactions occur, immediately discontinue the infusion of ELAPRASE and initiate appropriate medical treatment. When severe reactions have occurred during clinical trials, subsequent infusions were managed with antihistamine and/or corticosteroids prior to or during infusions, a slower rate of ELAPRASE infusion, and/or early discontinuation of the ELAPRASE infusion [see *Adverse Reactions (6)*].

In clinical trials with ELAPRASE, 16 of 108 (15%) patients experienced hypersensitivity reactions during 26 of 8,274 infusions (0.3%) that involved adverse events in at least two of the following three body systems: cutaneous, respiratory, or cardiovascular. Of these 16 patients, 11 experienced anaphylactic reactions during 19 of 8,274 infusions (0.2%) with symptoms of bronchospasm, cyanosis, dyspnea, erythema, edema (facial and peripheral), flushing, rash, respiratory distress, urticaria, vomiting, and wheezing.

In postmarketing reports, patients receiving ELAPRASE experienced anaphylactic reactions up to several years after initiating treatment. Some patients were reported to have repeated anaphylactic events over a two- to four-month time period. Medical management included treatment with antihistamines, inhaled beta-adrenergic agonists, corticosteroids, oxygen, and vasopressors. Treatment was discontinued for some patients, while others continued treatment with premedication and a slower infusion rate.

Due to the potential for severe reactions, appropriate medical support should be readily available when ELAPRASE is administered. Observe patients closely for an appropriate period of time after administration of ELAPRASE, taking into account the time to onset of anaphylaxis seen in premarketing clinical trials and postmarketing reports. Inform patients of the signs and symptoms of anaphylaxis, and instruct them to seek immediate medical care should signs and symptoms occur.

### 5.2 Risk of Hypersensitivity, Serious Adverse Reactions, and Antibody Development in Hunter Syndrome Patients with Severe Genetic Mutations

In the clinical trial of Hunter syndrome patients aged 7 years and younger, patients with complete gene deletion, large gene rearrangement, nonsense, frameshift, or splice site mutations experienced a higher incidence of hypersensitivity reactions, serious adverse reactions, and anti-idursulfase antibody development than Hunter syndrome patients with missense mutations. Eleven of 15 (73%) patients with complete gene deletion, large gene rearrangement, nonsense, frameshift, or splice site mutations and five of 12 (42%) patients with missense mutations experienced hypersensitivity reactions. Nine of 15 (60%) patients with complete gene deletion, large gene rearrangement, nonsense, frameshift, or splice site mutations and two of 12 (17%) patients with missense mutations had serious adverse reactions. All 15 patients with complete gene deletion, large gene rearrangement, nonsense, frameshift, or splice site mutations developed anti-idursulfase (ELAPRASE) antibodies, compared to only 3 patients with missense mutations (Table 2). Thirteen patients with these mutations developed neutralizing antibodies, which interfere with ELAPRASE uptake into the cell or ELAPRASE enzyme activity, compared to only one patient with missense mutation [see *Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1, 6.2), and Use in Specific Populations (8.4)*].

### 5.3 Risk of Acute Respiratory Complications

Patients with compromised respiratory function or acute febrile or respiratory illness at the time of ELAPRASE infusion may be at higher risk of life-threatening complications from hypersensitivity reactions. Careful consideration should be given to the patient's clinical status prior to administration of ELAPRASE and consider delaying the ELAPRASE infusion. One patient with a tracheostomy, severe airway disease, and acute febrile illness experienced respiratory distress, hypoxia, cyanosis, and seizure with a loss of consciousness during ELAPRASE infusion.

# ELAPRASE® (idursulfase) injection, for intravenous use

## 5.4 Risk of Acute Cardiorespiratory Failure

Caution should be exercised when administering ELAPRASE to patients susceptible to fluid overload, or patients with acute underlying respiratory illness or compromised cardiac and/or respiratory function for whom fluid restriction is indicated. These patients may be at risk of serious exacerbation of their cardiac or respiratory status during infusions. Appropriate medical support and monitoring measures should be readily available during ELAPRASE infusion, and some patients may require prolonged observation times that should be based on the individual needs of the patient [see Adverse Reactions (6.1, 6.3)].

## 6 ADVERSE REACTIONS

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis [see Warnings and Precautions (5.1)]

In clinical trials, the most common adverse reactions (>10%) following ELAPRASE treatment were hypersensitivity reactions, and included rash, urticaria, pruritus, flushing, pyrexia, and headache. Most hypersensitivity reactions requiring intervention were ameliorated with slowing of the infusion rate, temporarily stopping the infusion, with or without administering additional treatments including antihistamines, corticosteroids, or both prior to or during infusions.

In clinical trials, the most frequent serious adverse reactions following ELAPRASE treatment were hypoxic episodes. Other notable serious adverse reactions that occurred in the ELAPRASE-treated patients but not in the placebo-treated patients included one case each of: cardiac arrhythmia, pulmonary embolism, cyanosis, respiratory failure, infection, and arthralgia.

#### Clinical Trials in Patients 5 Years and Older

A 53-week, double-blind, placebo-controlled clinical trial of ELAPRASE was conducted in 96 male patients with Hunter syndrome, ages 5-31 years old. Of the 96 patients, 83% were White, non-Hispanic. Patients were randomized to three treatment groups, each with 32 patients: ELAPRASE 0.5 mg/kg once weekly, ELAPRASE 0.5 mg/kg every other week, or placebo. Hypersensitivity reactions were reported in 69% (22 of 32) of patients who received once-weekly treatment of ELAPRASE.

Table 1 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 9% of patients (≥3 patients) in the ELAPRASE 0.5 mg/kg once weekly group and with a higher incidence than in the placebo group.

**Table 1. Adverse Reactions that Occurred in the Placebo-Controlled Trial in At Least 9% of Patients in the ELAPRASE 0.5 mg/kg Once Weekly Group and with a Higher Incidence than in the Placebo Group (5 Years and Older)**

| System Organ Class<br>Adverse Reaction                                     | ELAPRASE<br>(0.5 mg/kg weekly)<br>N=32<br>n (%) | Placebo<br>N=32<br>n (%) |
|--|---|--------------------------|
| Gastrointestinal disorder<br>Diarrhea                                      | 3 (9%)  | 1 (3%)                   |
| Musculoskeletal and<br>Connective Tissue Disorders<br>Musculoskeletal Pain | 4 (13%)   | 1 (3%)                   |
| Nervous system disorders<br>Headache                                       | 9 (28%)   | 8 (25%)                  |
| Respiratory, thoracic and<br>mediastinal disorders<br>Cough                | 3 (9%)  | 1 (3%)                   |
| Skin and subcutaneous<br>tissue disorders<br>Pruritus<br>Urticaria         | 8 (25%)<br>5 (16%)                              | 3 (9%)<br>0 (0%)         |

Additional adverse reactions that occurred in at least 9% of patients (≥3 patients) in the ELAPRASE 0.5 mg/kg every other week group and with a higher incidence than in the placebo group included: rash (19%), flushing (16%), fatigue (13%), tachycardia (9%), and chills (9%).

### Extension Trial

An open-label extension trial was conducted in patients who completed the placebo-controlled trial. Ninety-four of the 96 patients who were enrolled in the placebo-controlled trial consented to participate in the extension trial. All 94 patients received ELAPRASE 0.5 mg/kg once weekly for 24 months. No new serious adverse reactions were reported. Approximately half (53%) of patients experienced hypersensitivity reactions during the 24-month extension trial. In addition to the adverse reactions listed in Table 1, common hypersensitivity reactions occurring in at least 5% of patients (≥5 patients) in the extension trial included: rash (23%), pyrexia (9%), flushing (7%), erythema (7%), nausea (5%), dizziness (5%), vomiting (5%), and hypotension (5%).

#### Clinical Trial in Patients 7 Years and Younger

A 53-week, open-label, single-arm, safety trial of once weekly ELAPRASE 0.5 mg/kg treatment was conducted in patients with Hunter syndrome, ages 16 months to 4 years old (n=20) and ages 5 to 7.5 years old (n=8) at enrollment. Patients experienced similar adverse reactions as those observed in clinical trials in patients 5 years and older, with the most common adverse reactions following ELAPRASE treatment being hypersensitivity reactions (57%). A higher incidence of the following common hypersensitivity reactions were reported in this younger age group: pyrexia (36%), rash (32%), and vomiting (14%). The most common serious adverse reactions occurring in at least 10% of patients (≥3 patients) included: bronchopneumonia/pneumonia (18%), ear infection (11%), and pyrexia (11%).

Twenty-seven patients had results of genotype analysis: 15 patients had complete gene deletion, large gene rearrangement, nonsense, frameshift, or splice site mutations and 12 patients had missense mutations.

Safety results demonstrated that patients with complete gene deletion, large gene rearrangement, nonsense, frameshift, or splice site mutations are more likely to experience hypersensitivity reactions and have serious adverse reactions following ELAPRASE administration, compared to patients with missense mutations. Table 2 summarizes these findings.

**Table 2. Impact of Antibody Status and Genetic Mutations on Occurrence of Serious Adverse Reactions and Hypersensitivity in Patients 7 Years and Younger Treated with ELAPRASE**

|   |  | Total                      | Anti-idursulfase antibodies (Ab) |          | Anti-idursulfase neutralizing antibodies (Nab) |          |    |
|---|--|----------------------------|----------------------------------|----------|--|----------|----|
|   |  |                            | Positive                         | Negative | Positive                                       | Negative |    |
| Antibody Status Reported (patients)       |  | 28                         | 19                               | 9        | 15   | 13       |    |
| Serious Adverse Reactions* (patients)     |  | 13                         | 11                               | 2        | 9  | 4        |    |
| Hypersensitivity (patients)               |  | 16                         | 12                               | 4        | 10   | 6        |    |
| Patients with genotype data               |  | 27                         |                                  |          |  |          |    |
| M<br>U<br>T<br>A<br>T<br>I<br>O<br>N<br>S | Missense Mutation (n=12)   | Antibody status            | 12                               | 3        | 9  | 1        | 11 |
|   |  | Serious Adverse Reactions  | 2                                | 0        | 2  | 0        | 2  |
|   |  | Hypersensitivity Reactions | 5                                | 1        | 4  | 0        | 5  |
| O<br>N<br>S                               | Complete Gene Deletion, Large Gene Rearrangement, Nonsense, Frameshift, Splice Site Mutations (n=15) | Antibody Status            | 15                               | 15       | 0  | 13       | 2  |
|   |  | Serious Adverse Reactions  | 9                                | 9        | 0  | 7        | 2  |
|   |  | Hypersensitivity Reactions | 11                               | 11       | 0  | 10       | 1  |

\* Serious adverse reactions included: bronchopneumonia/pneumonia, ear infection, and pyrexia [see Adverse Reactions (6.1)].

## 6.2 Immunogenicity

### Clinical Trials in Patients 5 Years and Older

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. In clinical trials in patients 5 years and older, 63 of the 64 patients treated with ELAPRASE 0.5 mg/kg once weekly or placebo for 53 weeks, followed by ELAPRASE 0.5 mg/kg once weekly in the extension trial, had immunogenicity data available

# ELAPRASE® (idursulfase) injection, for intravenous use

for analysis. Of the 63 patients, 32 (51%) patients tested positive for anti-idursulfase IgG antibodies (Ab) at least one time (Table 2). Of the 32 Ab-positive patients, 23 (72%) tested positive for Ab at three or more different time points (persistent Ab). The incidence of hypersensitivity reactions was higher in patients who tested positive for Ab than those who tested negative.

Thirteen of 32 (41%) Ab-positive patients also tested positive for antibodies that neutralize idursulfase uptake into cells (uptake neutralizing antibodies, uptake NAb) or enzymatic activity (activity NAb) at least one time, and 8 (25%) of Ab-positive patients had persistent NAb. There was no clear relationship between the presence of either Ab or NAb and therapeutic response.

## Clinical Trial in Patients 7 Years and Younger

In the clinical trial in patients 7 years and younger, 19 of 28 (68%) patients treated with ELAPRASE 0.5 mg/kg once weekly tested Ab-positive. Of the 19 Ab-positive patients, 16 (84%) tested positive for Ab at three or more different time points (persistent Ab). In addition, 15 of 19 (79%) Ab-positive patients tested positive for NAb, with 14 of 15 (93%) NAb-positive patients having persistent NAb.

All 15 patients with complete gene deletion, large gene rearrangement, nonsense, frameshift, or splice site mutations tested positive for Ab (Table 2). Of these 15 patients, neutralizing antibodies were observed in 13 (87%) patients. The NABs in these patients developed earlier (most reported to be positive at Week 9 rather than at Week 27, as reported in clinical trials in patients older than 5 years of age) and were associated with higher titers and greater *in vitro* neutralizing activity than in patients older than 5 years of age. The presence of Ab was associated with reduced systemic idursulfase exposure [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

The immunogenicity data reflect the percentage of patients whose test results were positive for antibodies to idursulfase in specific assays, and are highly dependent on the sensitivity and specificity of these assays. The observed incidence of positive antibody in an assay may be influenced by several factors, including sample handling, timing of sample collection, concomitant medication, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to idursulfase with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

## 6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ELAPRASE. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

In post-marketing experience, late-emergent symptoms and signs of anaphylactic reactions have occurred up to 24 hours after initial treatment and recovery from an initial anaphylactic reaction. In addition, patients experienced repeated anaphylaxis over a two- to four-month period, up to several years after initiating ELAPRASE treatment [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

A seven year-old male patient with Hunter syndrome, who received ELAPRASE at twice the recommended dosage (1 mg/kg weekly) for 1.5 years, experienced two anaphylactic events after 4.5 years of treatment. Treatment has been withdrawn [see *Overdosage* (10)].

Serious adverse reactions that resulted in death included cardiorespiratory arrest, respiratory failure, respiratory distress, cardiac failure, and pneumonia.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies with ELAPRASE use in pregnant women. Available data from a small number of postmarketing cases with ELAPRASE use in pregnancy are insufficient to inform drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In an animal reproduction study, no evidence of adverse effects on pre- and post-natal development was observed with twice weekly intravenous administration of idursulfase to pregnant rats from gestation day 6 through lactation day 19 at about 4 times the recommended human weekly dose of 0.5 mg/kg based on body surface area (see *Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

#### Data

##### Animal Data

In a pre- and post-natal development study, idursulfase was administered to pregnant rats twice weekly, intravenously, from gestation day 6 through lactation day 19. No significant adverse effects on pre- and post-natal development of the offspring were observed at twice weekly intravenous doses up to 12.5 mg/kg

(about 4 times the recommended human weekly dose of 0.5 mg/kg based on body surface area).

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There are no data on the presence of idursulfase in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Idursulfase was excreted in breast milk of lactating rats (see *Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ELAPRASE and any potential adverse effects on the breastfed child from ELAPRASE or from the underlying maternal condition.

#### Data

Idursulfase was excreted in breast milk of lactating rats at a concentration higher (4- to 5-fold) than the maximum blood concentration, when administered as a single intravenous dose up to 2.5 mg/kg. The concentration of drug in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.

### 8.4 Pediatric Use

Clinical trials with ELAPRASE were conducted in 96 patients with Hunter syndrome, ages 5 to 31 years old, with the majority of the patients in the pediatric age group (median age 15 years old). In addition, an open-label, uncontrolled clinical trial was conducted in 28 patients with Hunter syndrome, ages 16 months to 7.5 years old. Patients 16 months to 5 years of age demonstrated reduction in spleen volume that was similar to that of adults and children 5 years and older. However, there are no data to support improvement in disease-related symptoms or long term clinical outcome in patients 16 months to 5 years of age [see *Clinical Studies* (14)].

The safety and effectiveness of ELAPRASE have not been established in pediatric patients less than 16 months of age.

### 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ELAPRASE did not include patients older than 31 years of age. It is not known whether older patients respond differently from younger patients.

## 10 OVERDOSAGE

One patient with Hunter syndrome, who received ELAPRASE at twice the recommended dosage for one and a half years, experienced two anaphylactic reactions over a 3-month period 4.5 years after initiating ELAPRASE treatment.

## 11 DESCRIPTION

ELAPRASE is a formulation of idursulfase, a purified form of human iduronate-2-sulfatase, a lysosomal enzyme. Idursulfase is produced by recombinant DNA technology in a human cell line. Idursulfase is an enzyme that hydrolyzes the 2-sulfate esters of terminal iduronate sulfate residues from the glycosaminoglycans dermatan sulfate and heparan sulfate in the lysosomes of various cell types.

Idursulfase is a 525-amino acid glycoprotein with a molecular weight of approximately 76 kilodaltons. The enzyme contains eight asparagine-linked glycosylation sites occupied by complex oligosaccharide structures. The enzyme activity of idursulfase is dependent on the post-translational modification of a specific cysteine to formylglycine. Idursulfase has a specific activity ranging from 46 to 74 units/mg of protein (one unit is defined as the amount of enzyme required to hydrolyze 1 micromole of heparin disaccharide substrate per hour under the specified assay conditions).

ELAPRASE is administered as an intravenous infusion and supplied as a sterile, nonpyrogenic clear to slightly opalescent, colorless solution that must be diluted prior to administration in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Each vial contains an extractable volume of 3 mL with an idursulfase concentration of 2 mg/mL at a pH of approximately 6. Each vial contains 6 mg idursulfase, sodium chloride (24 mg), sodium phosphate monobasic monohydrate (6.75 mg), sodium phosphate dibasic heptahydrate (2.97 mg), and polysorbate 20 (0.66 mg). ELAPRASE does not contain preservatives. Each vial is for single use only.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II) is an X-linked recessive disease caused by insufficient levels of the lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase. This enzyme cleaves the terminal 2-O-sulfate moieties from the glycosaminoglycans (GAG) dermatan sulfate and heparan sulfate. Due to the missing or defective iduronate-2-sulfatase enzyme in patients with Hunter syndrome, GAG progressively accumulate in the lysosomes of a variety of cells, leading to cellular engorgement, organomegaly, tissue destruction, and organ system dysfunction.

ELAPRASE is intended to provide exogenous enzyme for uptake into cellular lysosomes. Mannose-6-phosphate (M6P) residues on the oligosaccharide chains allow binding of the enzyme to the M6P receptors on the cell surface, leading to

# ELAPRASE® (idursulfase) injection, for intravenous use

cellular internalization of the enzyme, targeting to intracellular lysosomes and subsequent catabolism of accumulated GAG.

## 12.2 Pharmacodynamics

Decreases in urinary GAG levels were observed following treatment with ELAPRASE. The responsiveness of urinary GAG to dosage alterations of ELAPRASE is unknown, and the relationship of urinary GAG to other measures of clinical response has not been established. Patients who tested positive for anti-idursulfase antibodies (Ab) experienced a less pronounced decrease in urinary GAG levels [see *Adverse Reactions (6.2) and Clinical Studies (14.1, 14.2)*].

## 12.3 Pharmacokinetics

### Clinical Trials in Patients 5 Years and Older

The pharmacokinetic characteristics of idursulfase were evaluated in 59 patients with Hunter syndrome. The serum concentration of idursulfase was quantified using an antigen-specific ELISA assay. The area under the concentration-time curve (AUC) increased in a greater than dose proportional manner as the dose increased from 0.15 mg/kg to 1.5 mg/kg following a single 1-hour infusion of ELAPRASE. The pharmacokinetic parameters at the recommended dose regimen (0.5 mg/kg ELAPRASE administered weekly as a 3-hour infusion) were determined at Week 1 and Week 27 in 10 patients 7.7 to 27 years of age (Table 3). There were no apparent differences in PK parameter values between Week 1 and Week 27 regardless of the antibody status in these patients.

**Table 3. Pharmacokinetic Parameters in Patients 7.7 to 27 Years of Age**

| Pharmacokinetic Parameter | Week 1 Mean (SD) | Week 27 Mean (SD) |
|---------------------------|------------------|-------------------|
| C <sub>max</sub> (mcg/mL) | 1.5 (0.6)        | 1.1 (0.3)         |
| AUC (min·mcg/mL)          | 206 (87)         | 169 (55)          |
| t <sub>1/2</sub> (min)    | 44 (19)          | 48 (21)           |
| CL (mL/min/kg)            | 3.0 (1.2)        | 3.4 (1.0)         |
| V <sub>ss</sub> (mL/kg)   | 213 (82)         | 254 (87)          |

### Clinical Trial in Patients 7 Years and Younger

Idursulfase pharmacokinetics was evaluated in 27 patients with Hunter syndrome 16 months to 7.5 years of age who received ELAPRASE 0.5 mg/kg once weekly as a 3-hour infusion. The presence of anti-idursulfase antibody (Ab) was associated with a reduced systemic exposure of idursulfase. Eight of the 18 Ab-positive patients had no measurable idursulfase concentrations. An additional 9 Ab-positive patients had decreased C<sub>max</sub>, AUC, and t<sub>1/2</sub> at Week 27 compared to Week 1 (Table 4). Idursulfase pharmacokinetics was similar between Week 1 and Week 27 in Ab-negative patients (Table 4).

**Table 4. Pharmacokinetic Parameters in Patients 16 months to 7.5 Years of Age**

| Pharmacokinetic Parameter | Week 1                              | Week 27                           |                                     |
|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|                           | (N=27)<br>All Patients<br>Mean (SD) | Anti-idursulfase Antibodies (Ab)* |                                     |
|                           |                                     | (n=9)<br>Negative Ab<br>Mean (SD) | (n=10†)<br>Positive Ab<br>Mean (SD) |
| C <sub>max</sub> (mcg/mL) | 1.33 (0.817)                        | 1.40 (0.389)                      | 0.706 (0.558)                       |
| AUC (min·mcg/mL)          | 224 (76.9) <sup>#</sup>             | 281 (81.8)                        | 122 (92.1) <sup>§</sup>             |
| t <sub>1/2</sub> (min)    | 160 (69) <sup>#</sup>               | 134 (19)                          | 84 (46) <sup>§</sup>                |
| CL (mL/min/kg)            | 2.4 (0.7) <sup>#</sup>              | 2.0 (0.8)                         | 7.4 (6.0) <sup>§</sup>              |
| V <sub>ss</sub> (mL/kg)   | 394 (423) <sup>#</sup>              | 272 (112)                         | 829 (636) <sup>§</sup>              |

\* Positive anti-idursulfase antibody (Ab) is defined as having at least one serum specimen with measurable antibody during study duration.

† Eight of 18 patients with positive Ab had no measurable concentrations at Week 27.

<sup>#</sup> N=26

<sup>§</sup> N=9

All patients with the complete gene deletion or large gene rearrangement genotype (n=8) developed Ab at Week 27. Five of these eight patients had no measurable idursulfase concentrations at Week 27, and three had a lower systemic exposure at Week 27 compared to Week 1.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies in animals to evaluate carcinogenic potential or studies to evaluate mutagenic potential have not been performed with ELAPRASE.

ELAPRASE at intravenous doses up to 5 mg/kg administered twice weekly (about 1.6 times the recommended human weekly dose based on body surface area) had no effect on fertility and reproductive performance in male rats.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Clinical Trials in Patients 5 Years and Older

The safety and efficacy of ELAPRASE were evaluated in a 53-week, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 96 patients with Hunter syndrome. The trial included patients with deficiency in iduronate-2-sulfatase enzyme activity and a percent predicted forced vital capacity (%-predicted FVC) less than 80%. The age of patients ranged from 5 to 31 years. Patients received ELAPRASE 0.5 mg/kg once per week (n=32), ELAPRASE 0.5 mg/kg once every other week (n=32), or placebo (n=32).

The primary efficacy outcome assessment was a two-component composite score based on the sum of the ranks of the change from baseline to Week 53 in distance walked in six minutes (6-minute walk test) and the ranks of the change in %-predicted FVC. This two-component composite primary endpoint differed statistically significantly between the three groups, and the difference was greatest between the placebo group and the once weekly treatment group (once weekly ELAPRASE vs. placebo, p=0.0049).

Examination of the individual components of the composite score showed that, in the adjusted analysis, the weekly ELAPRASE-treated group experienced a 35 meter greater mean increase in the distance walked in six minutes compared to placebo. The changes in %-predicted FVC were not statistically significant (Table 5).

**Table 5. Clinical Trial Results**

|   | ELAPRASE Weekly<br>n=32* |               |              | Placebo<br>n=32* |               |              | ELAPRASE<br>Once Weekly<br>- Placebo<br>Difference<br>in Change |
|---|--------------------------|---------------|--------------|------------------|---------------|--------------|---|
|   | Baseline                 | Week<br>53    | Change†      | Baseline         | Week<br>53    | Change†      |   |
| <b>Results from the 6-Minute Walk Test (Meters)</b>   |                          |               |              |                  |               |              |   |
| Mean  | 392                      | 436           | 44           | 393              | 400           | 7            | 37 ± 16 <sup>‡</sup><br>35 ± 14 <sup>§</sup><br>(p=0.01)        |
| ± SD  | ± 108                    | ± 138         | ± 70         | ± 106            | ± 106         | ± 54         |   |
| Median  | 397                      | 429           | 31           | 403              | 412           | -4           |   |
| Percentiles<br>(25 <sup>th</sup> ,<br>75 <sup>th</sup> )  | 316,<br>488              | 365,<br>536   | 0,<br>94     | 341,<br>469      | 361,<br>460   | -30,<br>31   |   |
| <b>Results from the Forced Vital Capacity Test (% of Predicted)</b>   |                          |               |              |                  |               |              |   |
| Mean  | 55.3                     | 58.7          | 3.4          | 55.6             | 56.3          | 0.8          | 2.7 ± 2.5 <sup>‡</sup><br>4.3 ± 2.3 <sup>§</sup><br>(p=0.07)    |
| ± SD  | ± 15.9                   | ± 19.3        | ± 10.0       | ± 12.3           | ± 15.7        | ± 9.6        |   |
| Median  | 54.9                     | 59.2          | 2.1          | 57.4             | 54.6          | -2.5         |   |
| Percentiles<br>(25 <sup>th</sup> ,<br>75 <sup>th</sup> )  | 43.6,<br>69.3            | 44.4,<br>70.7 | -0.8,<br>9.5 | 46.9,<br>64.4    | 43.8,<br>67.5 | -5.4,<br>5.0 |   |
| * One patient in the placebo group and one patient in the ELAPRASE group died before Week 53; imputation was by last observation carried forward in the intent-to-treat analysis. |                          |               |              |                  |               |              |   |
| † Change, calculated as Week 53 minus Baseline  |                          |               |              |                  |               |              |   |
| ‡ Observed mean ± SE  |                          |               |              |                  |               |              |   |
| § ANCOVA model based mean ± SE, adjusted for baseline disease severity, region, and age.  |                          |               |              |                  |               |              |   |

Pharmacodynamic assessments included urinary GAG levels and changes in liver and spleen size. Urinary GAG levels were elevated in all patients at baseline. Following 53 weeks of treatment, mean urinary GAG levels were reduced in the ELAPRASE once weekly group, although GAG levels still remained above the upper limit of normal in half of the ELAPRASE-treated patients. Urinary GAG levels remained elevated and essentially unchanged in the placebo group. Sustained reductions in both liver and spleen volumes were observed in the ELAPRASE once weekly group through Week 53 compared to placebo. There were essentially no changes in liver and spleen volumes in the placebo group.

# ELAPRASE® (idursulfase) injection, for intravenous use

---

## Extension Trial

Patients who participated in the placebo-controlled trial were eligible to continue treatment in an open-label extension trial. During the extension trial, all patients received ELAPRASE 0.5mg/kg once weekly for 24 months.

Patients who were treated with ELAPRASE once weekly and every other week in the placebo-controlled trial demonstrated improvement in distance walked in the 6-minute walk test for an additional 8 months of treatment in the extension trial. There was no change in mean %-predicted FVC in all Hunter syndrome patients after 6 months of treatment in the extension trial; however, a slight decrease in mean %-predicted FVC was demonstrated through to month 24 of the extension trial. The long-term effect of ELAPRASE on pulmonary function in Hunter syndrome patients is unclear.

There were no further reductions in mean urinary GAG levels in patients initially treated with ELAPRASE once weekly; however, the patients treated with ELAPRASE every other week during the placebo-controlled trial experienced further reductions in mean urinary GAG levels after changing to a more frequent dosing regimen during the extension trial. The persistence of reduced urinary GAG levels did not correlate with the long term effect demonstrated by the 6-minute walk test distance or %-predicted FVC.

## 14.2 Clinical Trial in Patients 7 Years and Younger

A 53-week, open-label, multicenter, single-arm trial was conducted to assess the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ELAPRASE 0.5 mg/kg once weekly in male Hunter syndrome patients aged 7 years and younger. Safety results demonstrated that patients with complete gene deletion or large gene rearrangement mutations are more likely to develop antibodies, including neutralizing antibodies, and to experience hypersensitivity reactions with ELAPRASE administration [see *Adverse Reactions* (6.1, 6.2)]. In patients who remained antibody negative, the pharmacokinetic profile, reduction in urinary GAG excretion levels, and reduction in spleen volume were similar to those of adults and children 5 years and older. In patients who were persistently antibody positive, the presence of anti-idursulfase antibody was associated with reduced systemic exposure of idursulfase and a less pronounced decrease in urinary GAG levels [see *Clinical Pharmacology* (12.2, 12.3)].

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ELAPRASE is supplied as a sterile injection in a 5 mL Type I glass vial. The vials are closed with a butyl rubber stopper with fluororesin coating and an aluminum overseal with a blue flip-off plastic cap.

Each carton contains a single vial NDC 54092-700-01

Store ELAPRASE vials in the carton at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) to protect from light. Do not freeze or shake. Do not use ELAPRASE after the expiration date on the vial.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

### Information for Patients

Patients should be advised that life-threatening anaphylactic reactions have occurred in some patients during and up to 24 hours after ELAPRASE therapy. Patients who have experienced anaphylactic reactions may require prolonged observation. Patients with compromised respiratory function or acute respiratory disease may be at risk of serious acute exacerbation of their respiratory compromise due to hypersensitivity reactions.

A Hunter Outcome Survey has been established in order to understand better the variability and progression of Hunter syndrome (MPS II) in the population as a whole, and to monitor and evaluate long-term treatment effects of ELAPRASE. Patients and their physicians are encouraged to participate in this program. For more information, call Shire Human Genetic Therapies, Inc. at 1-866-888-0660.

ELAPRASE is manufactured by:

Shire Human Genetic Therapies, Inc.

300 Shire Way  
Lexington, MA 02421

US License Number 1593

Phone # 1-866-888-0660

ELAPRASE is a registered trademark of Shire Human Genetic Therapies, Inc.

S44652 11/18

