República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5753-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Agosto de 2020

Referencia: 1-47-2002-122-20-0

VISTO el Expediente Nº 1-47-2002-122-20-0 Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Shire Human Genetic Therapies S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada ELAPRASE / IDURSULFASA autorizada por el Certificado N° 56.446.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a Shire Human Genetic Therapies S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada ELAPRASE / IDURSULFASA autorizada por el Certificado N° 56.446.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de rótulo que consta como IF-2020-40604745-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 3°.- Acéptanse los textos de prospectos y de información para el paciente que constan como prospecto que consta como IF-2020-40605232-APN-DECBR#ANMAT e IF-2020-40605838-APN-DECBR#ANMAT .

ARTICULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-2002-122-20-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.08.05 17:26:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.05 17:26:04 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

ELAPRASE® Idursulfasa

6 mg/ 3 ml

Solución inyectable para infusión

Venta Bajo Receta-Uso exclusivo hospitalario **Industria Estadounidense**

COMPOSICIÓN

Cada vial de 3 ml contiene: Principio activo:
Idursulfasa 6,0 mg

Excipientes:
Cloruro de sodio 24,0 mg;
Fosfato monobásico monohidratado de sodio 6,75 mg;
Fosfato dibásico heptahidratado de sodio 2,97 mg;
Polisorbato 20 0,66 mg,
Agua para inyectable c.s.p. 3,0 ml.

Contiene: 1 vial con 3 ml de solución

Para un solo uso
Vía intravenosa

Posología y modo de administración: *ver prospecto adjunto.*

Conservación: Conservar entre 2 y 8ºC. No congelar. No agitar. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.446

Elaborado por:
Baxter Pharmaceutical Solutions LLC - Bloomington, IN - Estados Unidos
Cangene bioPharma, Inc. -1111 South Paca Street, Baltimore, MD 21230 - Estados Unidos.

Importado y comercializado por: **Shire Human Genetic Therapies S.A**., Erezcano 3350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1437AVR, Argentina

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

Lote Nº: Vto.:

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ELAPRASE® Idursulfasa
6 mg/ 3 ml

Venta Bajo Receta-Uso exclusivo hospitalario **Industria Estadounidense**

Solución inyectable para infusión

Contenido: 3 ml de solución

Para un solo uso
Vía intravenosa
Leer prospecto antes de utilizar este medicamento
Conservar entre 2 y 8ºC. No congelar. No agitar. Proteger de la luz.

Lote Nº:
Vto.:

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

ELAPRASE® Idursulfasa

6 mg/ 3 ml

Solución inyectable para infusión

Venta Bajo Receta-Uso exclusivo hospitalario **Industria Alemana**

COMPOSICIÓN

Cada vial de 3 ml contiene: Principio activo:
Idursulfasa 6,0 mg

Excipientes:
Cloruro de sodio 24,0 mg;
Fosfato monobásico monohidratado de sodio 6,75 mg;
Fosfato dibásico heptahidratado de sodio 2,97 mg;
Polisorbato 20 0,66 mg,
Agua para inyectable c.s.p. 3,0 ml.

Contiene: 1 vial con 3 ml de solución

Para un solo uso
Vía intravenosa

Posología y modo de administración: *ver prospecto adjunto.*

Conservación: Conservar entre 2 y 8ºC. No congelar. No agitar. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.446

Elaborado por: **Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co,** Eisenbahnstrasse 2-4, 88085, Langenargen, Alemania

Importado y comercializado por: **Shire Human Genetic Therapies S.A**., Erezcano 3350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1437AVR, Argentina

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

Lote Nº:
Vto.:

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ELAPRASE® Idursulfasa
6 mg/ 3 ml

Venta Bajo Receta-Uso exclusivo hospitalario **Industria Alemana**

Solución inyectable para infusión
Contenido: 3 ml de solución

Para un solo uso
Vía intravenosa

Leer prospecto antes de utilizar este medicamento

Conservar entre 2 y 8ºC. No congelar. No agitar. Proteger de la luz.

Lote Nº:
Vto.:

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2020-40604745-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 25 de Junio de 2020

Referencia: PROYECTO DE ROTULO ELAPRASE 1-47-2002-122-20-0

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 10:41:07 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 10:42:11 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ELAPRASE®
Idursulfasa
6 mg / 3 ml
Solución Inyectable para infusión

Venta Bajo Receta - Uso exclusivo hospitalario **Industria Estadounidense/Alemana**

COMPOSICIÓN

Cada vial de 3 ml contiene:
Principio activo:
Idursulfasa 6,0 mg

Excipientes:
Cloruro de sodio 24,0 mg;
Fosfato monobásico monohidratado de sodio 6,75 mg;
Fosfato dibásico heptahidratado de sodio 2,97 mg;
Polisorbato 20 0,66 mg,
Agua para inyectable c.s.p. 3,0 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Terapia de reemplazo enzimático en pacientes con síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II, MPS II).
Grupo farmacoterapéutico otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo – enzimas ATC:
A16AB09

INDICACIONES

ELAPRASE® está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes con síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II, MPS II).
Las mujeres heterocigotas no han sido estudiadas en estudios clínicos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas
Mecanismo de acción
El síndrome de Hunter es una enfermedad vinculada al cromosoma X causada por niveles insuficientes de la enzima lisosomal Iduronato-2-sulfatasa. La Iduronato-2-sulfatasa funciona para catabolizar los glicosaminoglicanos (GAG) dermatán sulfato y heparán sulfato por escisión de los grupos sulfatos ligados a los oligosacáridos. Debido a la falta o deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa en los pacientes con síndrome de Hunter, los glicosaminoglicanos se acumulan progresivamente en las células, lo que da lugar a almacenamiento celular, organomegalia, destrucción de tejidos y disfunción de sistemas orgánicos.

La idursulfasa es una forma purificada de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa, producida en una línea de células humanas que proporciona un perfil de glicosilación humana, que es análoga a la enzima que se produce naturalmente. La idursulfasa se secreta como glicoproteína de 525 aminoácidos y contiene 8 sitios de N-glicosilación, ocupados por cadenas de polisacáridos complejos, híbridos y ricos en manosa. La idursulfasa tiene un peso molecular de aproximadamente 76 kD.

El tratamiento de pacientes con síndrome de Hunter mediante ELAPRASE® por vía intravenosa proporciona la enzima exógena para su captación en los lisosomas celulares. Los residuos de manosa-6-fosfato (M6P) en las cadenas de polisacáridos permiten la unión específica de la enzima a los receptores de M6P en la superficie celular, lo que lleva a la internalización celular de la enzima, orientándola hacia los lisosomas intracelulares y, en consecuencia, hacia el catabolismo de los GAG acumulados.

IF-2020-40603232-APN-DECBR#ANMAT

Propiedades Farmacocinéticas

La idursulfasa es captada mediante mecanismos mediados por receptores selectivos que involucra la unión a receptores de manosa-6-fosfato. Una vez internalizada por las células, se localiza dentro de los lisosomas celulares lo que, en consecuencia, limita la distribución de la proteína. La degradación de idursulfasa se alcanza mediante mecanismos de hidrólisis de proteínas generalmente bien conocidas para producir pequeños péptidos y aminoácidos, por lo tanto, no se espera que el deterioro de la función hepática y renal afecte la farmacocinética de la idursulfasa. A continuación, se muestran las tablas en función de edad y peso corporal de los parámetros de farmacocinética medidos durante la primera infusión a la semana 1 de los estudios TKT024 (0,5 mg/kg/semana) y HGT-ELA-038.

Tabla 1 - Parámetros Farmacocinéticos a la semana 1 en función de la edad en los estudios TKT024 y HGTELA-038

Estudio				
	HGT-ELA-038	**TKT024**		
Edad (años)	1,4 a 7.5 (n=27)	5 a 11 (n=11)	12 a 18 (n=8)	>18 (n=9)
C_{max} (µg/ml) Media ± DE	1,3 ± 0.8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
AUC-$_{0-\infty}$ (min·µg/ml) Media ± DE	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (ml/min/Kg) Media ± DE	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V_{ss} (ml/kg) Media ± DE	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Los pacientes en los estudios TKT024 y HGT-ELA-038 también fueron estratificados en cinco categorías de peso; según se muestra en la tabla a continuación:

Tabla 2 - Parámetros Farmacocinéticos a la semana 1 en función del peso corporal en los estudios TKT024 y HGT-ELA-038

Peso (Kg)	<20 (n=17)	≥20 y <30 (n=18)	≥30 y <40 (n=9)	≥40 y <50 (n=5)	≥50 (n=6)
C_{max} (µg/ml) Media ± DE	1,2 ± 0.3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
AUC$_{0-\infty}$ (min·µg/ml) Media ± DE	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
CL (ml/min/kg) Media ± DE	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V_{ss} (ml/kg) Media ± DE	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Se observó un mayor volumen de distribución en estado estable (Vss) en el grupo de menor peso.
En general, no hubo una aparente tendencia ya sea en la exposición sistémica o en el rango de clearance de ELAPRASE® con respecto a la edad o al peso corporal.

Eficacia y seguridad clínica

La seguridad y la eficacia de ELAPRASE® ha quedado demostrada en tres estudios clínicos: dos estudios aleatorios, placebo-controlados (TKT008 y TKT024) en adultos y niños mayores de 5 años y un estudio de seguridad abierto (HGTELA-038) en niños de 16 meses a 7.5 años.
Un total de 108 pacientes hombres con síndrome de Hunter con un amplio espectro de síntomas fueron incorporados a los dos estudios clínicos randomizados placebo controlados, 106 continuaron el tratamiento en dos estudios de extensión abiertos.

Estudio TKT024

En un estudio aleatorio, doble ciego, placebo controlado randomizado, a la semana 52 de duración, 96 pacientes de entre 5 y 31 años recibieron ELAPRASE® 0,5 mg/kg cada semana (n=32) ó 0,5 mg/kg cada dos semanas (n=32), o placebo (n=32). El estudio incluyó pacientes con deficiencia documentada en la actividad de la enzima iduronato-2sulfatasa, un porcentaje previsto CVF <80% y un amplio espectro de gravedad de la enfermedad.

IF-2020-40005232-APN-DECBR#ANMAT

La variable primaria de eficacia consistió en una escala de puntuación compuesta de dos componentes basada en la suma del rango de cambio desde el inicio hasta la finalización del estudio en la distancia recorrida durante seis minutos (prueba de caminata de 6 minutos o C6m) como medida de resistencia, y en la capacidad vital forzada (CVF) como medición de la función pulmonar. Esta variable de evaluación mostró una diferencia significativa con respecto a los pacientes con placebo tratados semanalmente (p=0,0049).

Se realizaron análisis adicionales del beneficio clínico sobre los componentes individuales de la variable primaria compuesta, los cambios absolutos en la CVF, cambios en los niveles de orina GAG, volúmenes de hígado y bazo, medición del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF_1), y cambios en la masa ventricular izquierda (MVI).

Los resultados se presentan en la tabla 3 a continuación:

Tabla 3 – Resultados del estudio clínico pivotal con 0,5 mg/Kg por semana (estudio TKT024)

Variable de evaluación	**52 semanas de tratamiento 0,5 mg/kg por semana**			
	Media (EE: error estándar) marginalmente ponderada (MO: margen observado)		**Diferencia media de tratamiento comparado con placebo (EE)**	**Valor p (comparado con placebo)**
	Idursulfasa	**Placebo**		
Compuesta (C6m y %CVF)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
C6m (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
CVF en % valor teórico	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
CVFen volumen absoluto (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Niveles de orina GAG (µg GAG/mg creatinina)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
Cambio de % en el volumen de hígado	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
Cambio de % en el volumen de bazo	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

En un total de 11/31 pacientes (36%) en el grupo de tratamiento semanal versus 5/31 pacientes(16%) en el grupo placebo mostraron un aumento del VEF_1 de por lo menos 0,2 l al final del estudio o antes, indicando una mejora en la obstrucción de las vías aéreas relacionada con la dosis. Los pacientes en el grupo de tratamiento semanal experimentaron un aumento medio clínicamente significativo del 15% en el VEF_1 al final del estudio.
Los niveles urinarios de GAG se normalizaron por debajo del límite superior de los valores normales (definido como 126,6 µg GAG/mg de creatinina) en 50% de los pacientes que recibieron un tratamiento semanal.
De los 25 pacientes con hígado anormalmente grande al inicio en el grupo de tratamiento semanal, el 80% (20 pacientes) presentaron reducción en el volumen del hígado dentro de un rango normal al finalizar el estudio.
De los 9 pacientes en el grupo de tratamiento semanal con alargamiento de bazo anormal al inicio, 3 mostraron un volumen de bazo que se normalizó al finalizar el estudio.
Aproximadamente la mitad de los pacientes en el grupo de tratamiento semanal (15 de 32; 47%) presentaban hipertrofia del ventrículo izquierdo al inicio, definido como un índice MVI>103 g/m^2. De estos, 6 (40%) normalizaron el MVI al finalizar el estudio.
Todos los pacientes recibieron idursulfasa en forma semanal hasta 3,2 años en una extensión de este estudio (TKT024EXT).
Entre los pacientes que fueron originalmente elegidos aleatoriamente para recibir idursulfasa en TKT024, la mejora promedio máxima en distancia caminada durante seis minutos se produjo en el mes 20 y el porcentaje de valor previsto CVF alcanzó su pico al mes 16.

Entre todos los pacientes, se observaron aumentos medios estadísticamente significativos con respecto al inicio del tratamiento (valor al inicio del estudio TKT024 para los pacientes que recibieron idursulfasa en TKT024, y valores iniciales en la semana 53 para los pacientes del grupo placebo) en la distancia caminada C6m en la mayoría de los puntos controlados con aumentos medios y porcentuales significativos que van desde 13,7 m a 41,5 m (máximo en el mes 20), y de 6,4% a 13,3% (máximo al mes 24 respectivamente). En la mayoría de los puntos temporales evaluados, los pacientes provenientes del grupo de tratamiento semanal del estudio TKT024 original mejoraron la distancia de caminata en mayor medida que los pacientes en los otros 2 grupos de tratamiento.
Entre todos los pacientes, el porcentaje de valor previsto CVF aumentó significativamente al mes 16, si bien al mes 36, el valor era similar al de inicio. Los pacientes con disfunción pulmonar grave al inicio (medido en % de valor previsto CVF) tendieron a presentar una menor mejora.
En la mayoría de las visitas se observaron aumentos estadísticamente significativos con respecto a los valores de inicio CVF absoluto, para cada uno de los grupos de tratamiento del estudio TKT024 anterior. La media de los cambios varió de 0,07 l a 0,31 l, y el porcentaje de 6,3 a 25,5% (máximo al mes 30). Los cambios medios y porcentuales con respecto a los valores iniciales del tratamiento fueron mayores en el grupo de pacientes del estudio TKT024 que había recibido administración semanal, en todos los puntos temporales.
En la visita final 21/31 pacientes en el grupo de estudio semanal TKT024, 24/32 del grupo de administración cada 2 semanas en el TKT024 y 18/31 pacientes del grupo de placebo en el TKT024 presentaron niveles finales normalizados de GAG en orina que estuvieron por debajo del límite superior normal. Los cambios en los niveles urinarios GAG fueron el primer signo de una mejoría clínica con idursulfasa y el mejor indicio de disminución en el GAG urinario se observó dentro de los 4 meses de tratamiento en todos los grupos de tratamiento; fueron pequeños los cambios de los meses 4 a 36. Cuanto mayor fue el nivel de GAG urinario al inicio, mejor fue la magnitud de la disminución de los valores con el tratamiento con idursulfasa.
La disminución en los volúmenes de hígado y bazo observados al finalizar el estudio TKT024 (semana 53) se mantuvieron durante el estudio de extensión (TKT024EXT) en todos los pacientes más allá del tratamiento anterior que se les haya asignado. El volumen hepático se normalizó al mes 24 para el 73% (52 de 71) de los pacientes que mostraban hepatomegalia al inicio. Además, el volumen hepático medio disminuyó casi por completo al mes 8 en todos los pacientes tratados previamente, con un leve aumento observado al mes 36. La disminución en el volumen medio del hígado se observó más allá de la edad, la gravedad de la enfermedad, la condición con respecto a anticuerpos IgG o la condición con respecto a anticuerpos neutralizantes. El volumen del bazo se normalizó al mes 12 y 24 en un 9,7% de los pacientes con esplenomegalia en el grupo semanal del estudio TKT024.
Los valores medios del IMVI se mantuvieron estables durante los 36 meses de tratamiento con idursulfasa dentro del grupo de tratamiento TKT024.
En los análisis post-hoc de inmunogenicidad en los estudios TKT024 y TKT024EXT (*ver "REACCIONES ADVERSAS"*), los pacientes demostraron presentar la mutación con cambio de sentido o bien las mutaciones en sitios de corte/sin sentido. Después de 105 semanas de exposición al ELAPRASE®, ni el estado del anticuerpo ni el genotipo afectaron reducciones en hígado o tamaño de bazo o distancia caminada en el análisis de 6 minutos de caminata o mediciones de capacidad vital forzada. Los pacientes que mostraron resultados de anticuerpo positivo presentaron una reducción menor de glicosaminoglicanos en orina que los pacientes con anticuerpo negativo. No se han establecido los efectos a largo plazo en el desarrollo de anticuerpos sobre resultados clínicos.

Estudio HGT-ELA-038
El estudio HGT-ELA-038 de infusiones con ELAPRASE® fue un estudio abierto, multicéntrico, con un solo grupo en pacientes varones con Síndrome de Hunter con edades entre 16 meses y 7.5 años.
El tratamiento con ELAPRASE® dio lugar a una reducción de hasta un 60% de glicosoaminoglicanos en orina y a reducciones en el tamaño del hígado y del bazo: los resultados fueron comparables a los hallados en el estudio TKT024. Las reducciones fueron evidentes a la semana 18 y se mantuvieron hasta la semana 53. Los pacientes que desarrollaron una titulación mayor de anticuerpos mostraron una respuesta menor al ELAPRASE® según lo evaluado en los resultados de glicosaminoglicanos en orina y por el tamaño del hígado y del bazo.

Análisis de los genotipos en pacientes incluidos en el estudio HGT-ELA-038

Los pacientes se clasificaron en los siguientes grupos: mutación con cambio de sentido (*missense)* (13), deleción total/grandes reordenamientos (8), y mutaciones en el sitio de corte/empalme (5). Un paciente no se clasificó/fue imposible clasificar.
El genotipo de deleción total/grandes reordenamientos se asoció más frecuentemente con una alta titulación de anticuerpos y anticuerpos neutralizantes al ELAPRASE® y se mostró más inclinado hacia una mutación en respuesta al ELAPRASE®. Sin embargo, no fue posible, predecir en forma certera el resultado clínico individual basado en la respuesta de anticuerpos o por genotipo.
No existen datos clínicos que demuestren un beneficio sobre manifestaciones neurológicas de la enfermedad.

Datos preclínicos de seguridad
La información de los datos no clínicos no revela riesgos particulares para el humano basado sobre los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis única, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad sobre la reproducción y desarrollo y sobre la fertilidad masculina.
Los estudios en animales no indican efectos de daño directo o indirecto con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.
Los estudios en animales han mostrado eliminación de idursulfasa por la leche materna.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con ELAPRASE® debe ser supervisado por un médico o por un profesional de la salud con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de MPS II u otros desordenes metabólicos hereditarios.

Posología
ELAPRASE® se administra con dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal cada semana por infusión intravenosa durante un periodo de 3 horas, el cual puede reducirse gradualmente a 1 hora si no se observa ninguna reacción asociada a la infusión ("*ver Advertencias y Precauciones*").

Puede contemplarse la infusión de ELAPRASE® en el domicilio, para pacientes que hayan recibido varios meses de tratamiento en la clínica y que se encuentran tolerando bien las infusiones.
Las infusiones en el domicilio deberán llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico u otro profesional de la salud.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática o renal
No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática *("ver Propiedades Farmacocinéticas").*

Pacientes ancianos
No hay experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes Pediátricos
La dosis para niños y adolescentes es de 0,5 mg/kg de peso corporal por semana.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación
Cada vial de ELAPRASE® es para un único uso y contiene 6 mg de idursulfasa en 3 ml de solución. ELAPRASE® es para infusión intravenosa y debe ser diluido en una solución de cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) para infusión antes de administrar. Se recomienda suministrar el volumen total de infusión usando un filtro en línea de 0,2 µm. ELAPRASE® no deberá infundirse con otros productos en la misma vía de infusión.

-Determinar la cantidad de viales que deben diluirse basado en el peso individual del paciente y en la dosis recomendada de 0,5 mg/kg.

-No utilizar si la solución de los viales se encuentra decolorada o presenta partículas extrañas. No agitar.

-Retire el volumen calculado de ELAPRASE® del número adecuado de viales.

-Diluya el volumen total que necesita de ELAPRASE® en 100 ml de 9 mg/ml (0,9%) de solución de cloruro de sodio para infusión. Debe tomar recaudos para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas ya que ELAPRASE® no contiene agentes conservantes o bacteriostáticos; deberá implementarse una técnica aséptica; una vez diluido, la solución deberá mezclarse suavemente sin agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales se realizará de acuerdo con las regulaciones locales.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes si dicha hipersensibilidad no fuera controlable.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones relacionadas con la infusión

Los pacientes tratados con idursulfasa pueden desarrollar reacciones relacionadas con la infusión *("ver Reacciones Adversas").* Durante el transcurso de los estudios clínicos, la reacción más frecuente era la relacionada con la infusión, que incluía reacciones cutáneas (eritema, prurito, urticaria), pirexia, cefalea, hipertensión y enrojecimiento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron tratadas o aminoradas disminuyendo la velocidad de infusión, interrumpiendo la infusión o administrando medicamentos tales como antihistamínicos, antipiréticos, bajas dosis de corticosteroides (prednisona y metilprednisolona), o nebulización con beta-agonistas. Ningún paciente ha discontinuado el tratamiento debido a una reacción relacionada con la infusión durante los estudios clínicos.
Se debe tomar especial precaución cuando se administra una infusión a pacientes con enfermedad subyacente grave de las vías respiratorias. Estos pacientes deben monitorearse de cerca y se les deberá aplicar la infusión en un entorno clínico apropiado. Se deberá tomar recaudos en el manejo y tratamiento de los mencionados pacientes limitando o monitoreando cuidadosamente el uso de antihistamínicos y otros medicamentos sedantes. En algunos casos podría ser necesaria la aplicación de presión positiva en las vías aéreas.
Se debe considerar la posibilidad de demorar la infusión en pacientes que presenten una enfermedad respiratoria febril aguda. Los pacientes que utilizan oxígeno suplementario deberán tener este tratamiento disponible durante la infusión, en caso de que se produzca una reacción asociada con la infusión.

Reacciones anafilactoides

Las reacciones anafilactoides, que tienen el potencial de ser peligrosas para la vida, se han observado en algunos pacientes tratados con ELAPRASE®. Se han observado reacciones de síntomas o signos tardíos de reacciones anafilácticas hasta 24 horas posteriores a la reacción inicial. Si ocurre una reacción anafiláctica/anafilactoide la infusión deberá suspenderse inmediatamente e iniciarse un tratamiento apropiado y de observación. Se deben considerar los estándares médicos actuales para los tratamientos de emergencia. Los pacientes que experimenten reacciones anafilácticas/anafilactoides graves o refractarias pueden necesitar monitoreos clínicos prolongados. Los pacientes que hayan experimentado reacciones anafilácticas/anafilactoides deberán tratarse con precaución cuando se les vuelva a administrar ELAPRASE®, durante las infusiones deberá encontrarse disponible personal apropiadamente capacitado y un equipo de emergencia para resucitación (incluyendo epinefrina). La hipersensibilidad grave o con potencial riesgo de vida es una contraindicación para volver a realizar la infusión, cuando la hipersensibilidad no es controlable *("ver Contraindicaciones").*

Pacientes que exhiben un genotipo con deleción total/grandes reordenamientos

Los pacientes pediátricos con genotipo con deleción total/grandes reordenamientos tienen una probabilidad elevada de desarrollar anticuerpos, incluidos anticuerpos neutralizantes, en respuesta a la exposición con ELAPRASE®. Los pacientes con este genotipo tienen una mayor probabilidad de desarrollar eventos adversos relacionados con la infusión y tienden a mostrar una respuesta amortiguada, en términos de disminución de glicosoaminoglicanos en orina, tamaño del hígado y volumen del bazo, comparado con los pacientes con el genotipo de mutación con cambio de sentido. El manejo de estos pacientes debe evaluarse caso por caso *("ver Reacciones Adversas").*

Sodio
Este medicamento contiene 0,482 mmol de sodio (o 11,1 mg) por vial. Esto equivale a un 0,6 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Trazabilidad
A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No existe o es limitada la cantidad de información relacionada con el uso de idursulfasa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican que haya efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva *("ver Datos preclínicos de seguridad")* Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ELAPRASE® durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si idursulfasa se excreta por la leche humana. La información disponible en animales muestra que la idursulfasa se excreta por la leche (*"ver Datos preclínicos de seguridad"*). No puede excluirse el riesgo para los recién nacidos/infantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ELAPRASE® teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia del bebe y el beneficio del tratamiento con ELAPRASE® para la madre.

Fertilidad

En estudios de reproducción llevados a cabo en ratas macho, no se observaron efectos sobre la fertilidad

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias.
ELAPRASE® no tiene o es prácticamente nula la influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con ELAPRASE®. Basándose en su metabolismo en los lisosomas celulares, no es probable que la idursulfasa produzca interacciones mediadas por el citocromo P450.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas informadas para los 32 pacientes tratados con 0,5 mg/kg de ELAPRASE® semanalmente en el estudio TKT024 Fase II/III de 52 semanas controlado con placebo, fueron en su mayoría de leve a moderada. Las más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la infusión, de las cuales 202 se informaron en 22 de 32 pacientes tras la administración de 1580 infusiones. En el grupo de tratamiento con placebo se reportaron 128 reacciones relacionadas con la infusión en 21 de 32 pacientes tras la administración de 1612 infusiones. Debido a que posiblemente más de una reacción relacionada con la infusión pudo haber ocurrido durante el transcurso de una misma infusión, es probable que las cifras antes mencionadas sobreestimen la verdadera incidencia de las reacciones a la infusión. Las reacciones relacionadas en el grupo con placebo fueron similares en naturaleza y gravedad a las del grupo de tratamiento. Las reacciones más frecuentes relacionadas con la infusión incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria y eritema), pirexia, rubefacción, sibilancias, disneas, cefalea, vómitos, dolor abdominal, náuseas y dolor torácico. La frecuencia de las reacciones relacionadas con la infusión disminuyó con el tiempo en tratamientos continuados.

Tabla de reacciones adversas
En la tabla 4 a continuación se listan las reacciones adversas con información presentada según clasificación por sistema de órganos y frecuencia. La frecuencia se define como muy frecuente (≥1/10) o frecuente (≥1/100 a <1/10) o poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100). La aparición de una reacción adversa en un solo paciente se define como frecuente en vista de la cantidad de pacientes tratados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se muestran en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas informadas exclusivamente en el periodo post comercialización también se incluyen en la tabla con categoría de frecuencia “No conocida” (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Tabla 4- Reacciones adversas en estudios clínicos y experiencia post comercialización en pacientes tratados con ELAPRASE®

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa**			
	Muy frecuente	**Frecuente**	**Poco frecuentes**	**No conocida**
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica/anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, temblor		
Trastorno cardiaco		Cianosis, arritmia, taquicardia		
Trastornos vasculares	Rubefacción	hipertensión, hipotensión		

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancia, disnea	Hipoxia, broncoespasmos, tos	taquipnea	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos	lengua hinchada, dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción, prurito, eritema			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, dolor torácico	Hinchazón en la zona de infusión, edema facial, edema periférico		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Reacción asociada a una infusión			
procedimientos terapéuticos				

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
A través de los estudios, se informaron reacciones adversas graves en un total de 5 pacientes que recibieron 0,5 mg/kg semanalmente o semana por medio. Cuatro pacientes experimentaron un episodio hipóxico durante una o más infusiones, que requirió terapia con oxígeno en 3 pacientes con enfermedad subyacente obstructiva grave de las vías respiratorias (2 con traqueotomía preexistente). El episodio más grave ocurrido en un paciente con enfermedad respiratoria febril se asoció con hipoxia durante la infusión, provocando una convulsión de corta duración. En el cuarto paciente, que tenía una enfermedad subyacente menos grave, la resolución espontánea se presentó poco después de interrumpida la infusión. Estos eventos no volvieron a aparecer con las infusiones subsiguientes en las que se disminuyó la velocidad de infusión y la administración de medicamentos pre-infusión, generalmente esteroides en bajas dosis, antihistamínicos y nebulización con beta-agonistas. El quinto paciente, que tenía una cardiopatía preexistente, se diagnosticó con complejos ventriculares prematuros y embolia pulmonar durante el estudio.
Se han informado reacciones anafilácticas/anafilactoides post-comercialización *("ver Advertencias y Precauciones").*

Los pacientes con genotipo con deleción total / grandes reordenamientos tienen una mayor probabilidad de desarrollar eventos adversos relacionados con la infusión.

Inmunogenicidad
En los 4 estudios clínicos (TKT008, TKT018, TKT024 Y TKT024EXT) 53/107 pacientes (50%) desarrollaron anticuerpos IgG anti-idursulfasa en algún momento. La tasa total de anticuerpos neutralizantes fue de 26/107 pacientes (24%). En los datos de análisis de inmunogenicidad post-hoc de los estudios TKT024/024EXT, el 51% (32/63 pacientes) tratados con 0,5 mg/kg semanal de ELAPRASE® tuvieron por lo menos una muestra de sangre tomada que dio positivo para los anticuerpos anti-ELAPRASE®, y el 37% (23/63) dieron resultados positivos para anticuerpos en por lo menos 3 visitas consecutivas del estudio. El 21% (13/63) dieron resultados positivos de anticuerpos neutralizantes por lo menos una vez y 13% (8/63) dio positivo para anticuerpos neutralizantes por lo menos 3 visitas consecutivas del estudio.

IF-2020-40605232-APN-DECBR#ANMAT

El estudio clínico HGT-ELA-038 evaluó la inmunogenicidad en niños de 16 meses a 7.5 años. Durante el estudio de 53 semanas, el 67,9% (19/28 pacientes) tuvieron por lo menos un análisis de sangre que dio resultado positivo para los anticuerpos anti-ELAPRASE®, y 57,1% (16/28) dieron resultado positivo para anticuerpos por lo menos durante tres visitas consecutivas al estudio. El 54% de pacientes dieron resultados positivos para anticuerpos neutralizantes por lo menos una vez, y la mitad de los pacientes tuvieron resultados positivos para anticuerpos neutralizantes en por lo menos tres visitas consecutivas al estudio.
Todos los pacientes con genotipo con deleción total/grandes reordenamientos desarrollaron anticuerpos, y la mayoría de ellos (7/8) también dieron resultados positivos para los anticuerpos neutralizantes en por lo menos 3 ocasiones consecutivas. Todos los pacientes de genotipos con mutaciones en sitios de corte/empalme desarrollaron anticuerpos y 4/6 también dieron positivo para anticuerpos neutralizantes al menos en 3 visitas consecutivas al estudio. Los pacientes negativos para anticuerpos se encontraron exclusivamente en el grupo con el genotipo de mutación con cambio de sentido *("ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas"*).

Población pediátrica:
Las reacciones adversas informadas en la población pediátrica fueron en general, similares a aquellas reportadas para adultos.

Notificación de sospechas de efectos adversos
Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACION

Hay información limitada sobre la sobredosis con ELAPRASE®. La evidencia sugiere que los pacientes pueden experimentar una reacción anafilactoide debido a la sobredosis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital
A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACION

Estuche con 1 vial con 3 ml de solución

CONSERVACION

Proteger de la luz. No congelar o agitar; desde 2° C hasta 8° C.

La estabilidad física y química en el uso se ha demostrado por 8 horas a 25°C..

Producto diluido
Desde el punto de vista de seguridad microbiológica, el producto diluido debería utilizarse de inmediato. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones antes de la administración son exclusiva responsabilidad del usuario y no debe exceder las 24 horas a temperatura entre 2 y 8°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.446

Elaborado por:
- Baxter Pharmaceutical Solutions LLC – 927 South Curry Pike – Bloomington, IN 47403 – EUA
- Cangene bioPharma Inc. – 1111 South Paca Street – Baltimore, MD 21230-2591 – Estados Unidos
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. – Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen – Alemania

Importado y comercializado por:

IF-2020-40605232-APN-DECBR#ANMAT

- Shire Human Genetic Therapies SA – Erezcano 3350/54 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1437AVR – Argentina

Director Técnico: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

Fecha última revisión: …/…/… - Disposición:
Ccds: v.14

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2020-40605232-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 25 de Junio de 2020

Referencia: PROYECTO DE PROPECTO ELAPRASE 1-47-2002-122-20-0

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 10:42:10 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 10:42:11 -03:00