



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6535-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-002284-17-1

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-2284-17-1 del 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 los nuevos rotulos, prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denomina ELAPRASE/ IDURSULFASA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 56.446.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

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

Que de fojas 645 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízanse a la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente, presentados para la especialidad medicinal denominada ELAPRASE/ IDURSULFASA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el Certificado N° 56.446.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de Rótulos que consta en el documento IF-2018-25429492-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el documento IF-2018-25428801-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el documento IF-2018-25429963-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.446, siempre que el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-2284-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.26 09:48:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



PROYECTO DE ESTUCHE

ELAPRASE[®]

IDURSULFASA

Solución Inyectable

6 mg/ 3 ml

Venta Bajo Receta Uso exclusivo hospitalario

Elaborado en U.S.A.

COMPOSICIÓN

Cada vial de 3 ml contiene:

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 inyectables c.s.p. 3.0 ml.

Contenido 3 ml

Contiene 1 vial

Debe ser diluido antes de su administración intravenosa.

Vial de uso único.

Posología y método de administración: ver prospecto.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote:

Vencimiento:

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

Elaborado por: Baxter Pharmaceutical Solutions LLC - Bloomington, IN - Estados Unidos.

Cangene bioPharma. Inc. - Baltimore, MD - Estados Unidos.

Importado y comercializado por: Shire Human Genetic Therapies S.A., Ezezano 3350/54,

Ciudad Autónoma de Buenos Aires. C1437AVR, Argentina

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

CHV

MARÍA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA

DANIEL C. SANTOS
APODERADO

IF-2018-25429492-APN-DECBR#ANMAT



PROYECTO DE ETIQUETA

ELAPRASE®

IDURSULFASA

6 mg/ 3 ml

Contenido 3 ml

Venta Bajo Receta Uso exclusivo hospitalario

Elaborado en U.S.A.

Solución Inyectable. Debe ser diluida antes de su administración intravenosa.

Vial de uso único.

Conservar entre 2 y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Posología y administración: ver prospecto.

Lote:

Vencimiento:

Shire Human Genetic Therapies S.A. - Ezezano 3350/54, C.A.B.A.

SV

MARIA DECIMA ESMORIS
DIRECTORA TECNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
Farm. N.º 13.244

905
DANIEL G. GENTOS
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-25429492-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Mayo de 2018

Referencia: ROTULO 2284-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.29 12:18:43 -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
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.29 12:18:45 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO



ELAPRASE™

IDURSULFASA

Solución Inyectable

6 mg / 3 ml

Venta Bajo Receta - Uso exclusivo hospitalario

Elaborado en U.S.A

COMPOSICIÓN

Cada vial de 3 ml contiene:

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 inyectables c.s.p. 3.0 ml.

DESCRIPCIÓN

Producto de origen biotecnológico

Elaprased es una formulación de Idursulfasa, una forma purificada de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa humana. La Idursulfasa se produce por una tecnología de ADN recombinante en una línea celular humana. La Idursulfasa es una enzima que hidroliza el 2-sulfato éster de los residuos terminales sulfato de iduronato de los glicosaminoglicanos dermatán sulfato y heparán sulfato en los lisosomas de varios tipos de células.

Elaprased es una formulación para infusión intravenosa y se suministra como solución estéril, clara a ligeramente opalescente e incolora, que debe ser diluida antes de su administración en solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9%. USP. Cada vial contiene un volumen extraíble de 3.0 ml con una concentración de Idursulfasa de 2.0 mg/ml a un pH de aproximadamente 6. Elaprased no contiene conservantes, los viales son para uso único.

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

Elaprased está indicado para el tratamiento prolongado de pacientes con síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II, MPS II).

Las mujeres heterocigotas no han sido estudiadas en estudios clínicos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapéutico: otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo – Enzimas.

Código ATC: A16AB09.

Handwritten signature

MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TÉCNICA
SINTE HUMANAS Y BIOTECNICAS SA
Farm. M.N. 13.744

DANIEL E. SANTOS
APODERADO
IF-2018-25428801-APN-DECBR#ANMAT



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 oligosacaridos. 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 Elapraxe 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.

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 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 perfusión a la semana 1 de los estudios TKT024 (0.5 mg/kg/día grupo semanal) y HGT-ELA-038

Los parámetros Farmacocinéticos a la semana 1 en función de edad en los Estudios TKT024 y HGT-ELA-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-∞} (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:

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

av

Peso (Kg)	<20 (n=17)	≥20 y <30 (n=18)	≥30 y <40 (n=9)	≥40 y <50 (n=5)	≥50 (n=6) 1 & 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-∞} (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 (V_{ss}) 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 de edad y un estudio de seguridad a rótulo abierto (HGT-ELA-038) en niños 16 meses a 7.5 años de edad.

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 a rótulo abierto.

En un estudio aleatorio, doble ciego, placebo controlado randomizado, a la semana 52 de duración, 96 pacientes de entre 5 y 31 años de edad recibieron Elaprase 0.5 mg/kg cada semana (n=32) ó 0.5 mg/kg cada dos semanas (n=32), ó placebo (n=32). El estudio incluyó pacientes con deficiencia documentada en la actividad de la enzima iduronato-2-sulfatasa, un porcentaje previsto FVC <80% y un amplio espectro de gravedad de la enfermedad.

La variable primaria de eficacia consistió de 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 6 MWT) como medida de resistencia, y en la capacidad vital forzada (FVC) 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 FVC, cambios en los niveles de orina GAG, volúmenes de hígado y bazo, medición del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁), y cambios en la masa ventricular izquierda (LVM).

Variable de evaluación	52 semanas de tratamiento 0,5 mg/kg por semana			
	Ponderada marginalmente (OM) Media (SE)		Diferencia media de tratamiento comparado con placebo (SE)	Valor p (comparado con placebo)
	Idursulfasa	Placebo		
Compuesta (6M WT y %FVC)	74.5 (4.5)	55.5 (4.5)	19,0 (6.5)	0.0049
6M WT (m)	43.3 (9.6)	8.2 (9.6)	35.1 (13.7)	0.0131
FVC en % previsto	4,2 (1.6)	-0,04 (1.6)	4.3 (2.3)	0.0650
FVC en	0.23 (0.04)	0.05 (0.04)	0.19 (0.06)	0.0011

Handwritten signature

MARIA CECILIA ESMORIS

IF-2018-25428801-APN-DECBR#ANMAT
DANIEL G. SANTOS



volumen absoluto (L)				
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

Un total de 11 de los 31 (36%) pacientes en el grupo de tratamiento semanal versus 5 de los 31 (16%) pacientes en el grupo placebo mostraron un aumento del FEV₁ de por lo menos 0,02 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 FEV₁ 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 LVM >103 g/m². De estos, 6 (40%) normalizaron el LVM 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 FVC 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 6M WT 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 FVC aumentó significativamente al mes 16, a pesar que al mes 36, se observó similar al inicio. Los pacientes con disfunción pulmonar grave al inicio (medido en % de valor previsto FVC) tendieron a presentar una menor mejora.

En la mayoría de las visitas se observaron aumentos estadísticamente significativos con respecto a los valores de inicio FVC 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

MARIA CECILIA ESTIMORIS
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-25428801-APN-DECBR#ANMAT
DANIEL G. SANTOS

1088

Señal circular con el texto "ANEXO" y "1088" superpuesta.

líneales 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 primer 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, el estado del anticuerpo o la condición con respecto al anticuerpo neutralizante. 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 cardíacos LVMI 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 ya sea mutación sin sentido (*missense*) o mutaciones en sitios de corte/sin sentido. Después de 105 semanas de exposición al Elapraxe, 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.

El estudio HGT-ELA-038 de perfusiones con Elapraxe fue un estudio a rótulo abierto, multicéntrico, con un solo grupo en pacientes varones con Síndrome de Hunter con edades entre 16 meses y 7.5 años de edad.

El tratamiento con Elapraxe dio un resultado de hasta un 60% en los resultados de glicosaminoglicanos en orina y reducciones en el tamaño del hígado y el 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 Elapraxe según lo evaluado en los resultados de glicosaminoglicanos en orina y por el tamaño del hígado y el bazo.

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

Los pacientes se clasificaron en los siguientes grupos: sin sentido (*missense*) (13), delección total/grandes reordenamientos (8), y mutaciones en el sitio de corte/empalme (5). Un paciente no se clasificó/fue imposible clasificar.

El genotipo de delección total/grandes reordenamientos se asoció más frecuentemente con una alta titulación de anticuerpos y anticuerpos neutralizantes al Elapraxe y se mostró más inclinado hacia una mutación en respuesta al Elapraxe. 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.

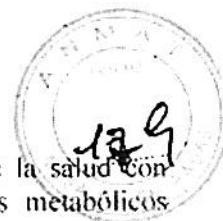
Datos preclínicos de seguridad

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.

M



POSOLOGÍA Y MÉTODO 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 perfusión intravenosa durante un periodo de 3 horas, el cual puede reducirse gradualmente a 1 hora si no se observa ninguna reacción asociada a la perfusión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Puede contemplarse la perfusión de Elaprase en el domicilio, para pacientes que hayan recibido varios meses de tratamiento en la clínica y que se encuentran tolerando bien las perfusiones.

Las perfusiones 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 de edad.

Pacientes Pediátricos

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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 perfundirse con otros productos en la misma vía de perfusión.

-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 perfusión. 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 a las regulaciones locales.

La siguiente información se encuentra destinada al uso exclusivo de médicos o profesionales de la salud

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

1. Calcular la dosis total a ser administrada y la cantidad de viales que va a necesitar de Elaprase.

Handwritten signature

MARIA CECILIA GEMORIS
INTERIORA REDA
APDERRADO

IF-2018-15428801-APN-DECBR#ANMAT

2. Diluir el volumen total de Elaprase concentrado de solución para perfusión necesario en 100 ml 9 mg/ml de una solución cloruro de sodio para perfusión (0.9% p/v). Se recomienda suministrar el volumen total de la infusión utilizando un filtro para perfusión de 0.2 µm.

Tome precauciones para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas ya que Elaprase no contiene conservantes o agentes bacteriostáticos; deberá aplicarse una técnica aséptica. Una vez diluida, la solución deberá mezclarse suavemente sin agitar.

3. La solución deberá inspeccionarse visualmente para descartar partículas y decoloración antes de su administración. No agitar.

4. Se recomienda que la administración se inicie lo antes posible. La estabilidad química y física de la solución diluida ha demostrado mantenerse estable por 8 horas a 25°C.

5. No administre Elaprase concomitantemente en la misma línea intravenosa junto con otros productos medicinales.

6. Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todo material descartable deberá realizarse siguiendo las regulaciones locales.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad severa o con riesgo de muerte al principio activo o a alguno de los excipientes si la hipersensibilidad no es controlable.

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Reacciones relacionadas con la perfusión

Los pacientes tratados con idursulfasa pueden desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión (ver REACCIONES ADVERSAS). Durante el transcurso de los estudios clínicos, la reacción más frecuente era la relacionada con la perfusión que incluía reacciones cutáneas (eritema, prurito, urticaria), pirexia, cefalea, hipertensión y enrojecimiento. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron tratadas o aminoradas disminuyendo la velocidad de perfusión, interrumpiendo la perfusión o administrando medicamento 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 perfusión durante los estudios clínicos.

Se debe tomar especial precaución cuando se administra una perfusión a pacientes con enfermedad subyacente grave de las vías respiratorias. Estos pacientes deben monitorearse de cerca y se les deberá aplicar la perfusión 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 perfusión en pacientes que presenten una enfermedad respiratoria febril aguda. Los pacientes que utilizan oxígeno suplementario deberán tener este tratamiento disponible durante la perfusión, en caso que se produzca una reacción asociada con la perfusión.

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/anafilactóide la perfusión deberá suspenderse inmediatamente e iniciarse un tratamiento

CV

MARIA CECILIA ESPERIS
DIRECTORA

IF-2018-25438801-APN-DECBR#ANMAT
DANIEL A. SANTOS
COORDINADOR

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 reacciones anafilácticas/anafilactoides deberán tratarse con precaución cuando se les vuelva a administrar Elaprásé, durante las perfusiones deberán encontrarse disponible personal apropiadamente capacitado y un equipo de emergencia para resucitación (incluyendo epinefrina). La hipersensibilidad grave o con riesgo de vida potencial es una contraindicación para volver a realizar la perfusión, cuando la hipersensibilidad no es controlable (Ver CONTRAINDICACIONES).

Pacientes que exhiben un genotipo con delección total/grandes reordenamientos

Los pacientes pediátricos con genotipo con delección total/grandes reordenamientos tienen una mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos, incluso anticuerpos neutralizantes, en respuesta a la exposición con Elaprásé. Los pacientes con este genotipo tienen una mayor probabilidad de desarrollar eventos adversos relacionados con la perfusión y una tendencia a mostrar una respuesta mutada de acuerdo a lo evaluado en la disminución de glicosaminoglicanos en orina, tamaño del hígado y volumen del bazo comparado con pacientes con mutación sin sentido ("missense") del genotipo. El manejo de estos pacientes debe evaluarse caso por caso (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Elaprásé. Basándose en su metabolismo en los lisosomas celulares, no es probable que la idursulfasa produzca interacciones mediadas por el citocromo P450.

Interacciones entre el fármaco y los análisis de laboratorio

No se conocen interacciones entre el fármaco y los análisis de laboratorio.

Carcinogénesis, mutagénesis, esterilidad

No se han realizado estudios en animales a largo plazo con Elaprásé para evaluar el potencial carcinogénico o estudios para evaluar el potencial mutagénico. Sin embargo, naturalmente no se espera tal potencial para la idursulfasa con la forma humana de la enzima recombinante iduronato-2-sulfatasa.

Elaprásé a dosis intravenosa de hasta 5 mg / kg, administrado dos veces por semana (aproximadamente 1,6 veces la dosis semanal humana recomendada basada en el peso corporal) no tuvo efecto sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo en ratas macho.

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 ENSAYOS PRECLINICOS). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Elaprásé 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 ENSAYOS PRECLINICOS). No puede excluirse el riesgo para los recién nacidos/infantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Elaprásé teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia del bebe y el beneficio del tratamiento con Elaprásé 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.

or

MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-25428801-APN-DECBR#ANMAT

Elaprase no tiene o es prácticamente nula la influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.



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 perfusión, de las cuales 202 se informaron en 22 de 32 pacientes tras la administración de 1580 perfusiones. En el grupo de tratamiento con placebo se reportaron 128 reacciones relacionadas con la perfusión en 21 de 32 pacientes tras la administración de 1612 perfusiones. Debido a que posiblemente más de una reacción relacionada con la perfusión pudo haber ocurrido durante el transcurso de una misma perfusión, es probable que las cifras antes mencionadas sobreestimen la verdadera incidencia de las reacciones a la perfusión. 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 perfusión incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria), pirexia, cefalea e hipertensión. La frecuencia de las reacciones relacionadas con la perfusión disminuyó con el tiempo en tratamientos continuados.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla 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 ($\geq 1/10$) o frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). 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 "se desconoce" (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa (Término preferido)		
	Muy frecuente	Frecuente	Se desconoce
Trastornos del sistema inmune			
			Reacción anafiláctica/anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso			
	cefalea	Mareos, temblor	
Trastorno cardíaco			
		Cianosis, arritmia, taquicardia	
Trastornos vasculares			
	Hipertensión, enrojecimiento	hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
	Sibilancia, disnea	Hipoxia, taquipnea, broncoespasmo, tos	
Trastornos gastrointestinales			
	Dolor abdominal, náusea, dispepsia, diarrea, vómitos	Inflamación de la lengua	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Urticaria, erupción prurito	eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
		Artralgia	

Handwritten signature

MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-25428801-APN-DECBR#ANMAT

Handwritten initials

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
	Pirexia, dolor en el pecho, inflamación en el lugar de administración.	Edema facial, edema periférico	
Lastimadura, infección y complicaciones con el procedimiento			
	Reacciones relacionadas con la perfusión		



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 perfusiones, que requirió terapia con oxígeno en 3 pacientes con enfermedad subyacente obstructiva grave de las vías respiratorias (2 con traqueotomía pre-existente). El episodio más grave ocurrido en un paciente con enfermedad respiratoria febril se asoció con hipoxia durante la perfusión, 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 perfusión. Estos eventos no volvieron a aparecer con las perfusiones subsiguientes en las que se disminuyó la velocidad de perfusión y la administración de medicamentos pre-perfusión, 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 ESPECIALES DE USO).

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

Inmunogenicidad

En los 4 estudios clínicos (TK T008, 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 Elapraxe tuvieron por lo menos una muestra de sangre tomada que dio positivo para los anticuerpos anti-Elapraxe, y el 37% (23/63) dieron resultados positivos para anticuerpos en por lo menos 3 visitas consecutivas del estudio. El veintiuno por ciento (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.

Los estudios clínicos HGT-ELA-038 evaluaron la inmunogenicidad en niños de 16 meses a 7.5 años de edad. Durante la semana 53 del estudio, el 67.9% (19/28) pacientes tuvieron por lo menos un análisis de sangre que dio resultado positivo para los anticuerpos anti-Elapraxe, y 57.1% (16/28) dieron resultado positivo para anticuerpos por lo menos durante tres visitas consecutivas al estudio. El cincuenta y cuatro por ciento de pacientes dieron resultados positivos para anticuerpos neutralizantes por lo menos una vez y media de los pacientes que tuvieron resultados positivos para anticuerpos neutralizantes en por lo menos tres visitas consecutivas al estudio.

Todos los pacientes con genotipo con delección total/grandes reordenamientos desarrolló 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 con anticuerpos negativos se encontraron exclusivamente en el grupo de con genotipo con mutaciones con cambio de sentido (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

CV

MARIA CECILIA WESMORIF-2018-25428801-APN-DECBR#ANMAT
 DIRECTORA TÉCNICA
 DANIEL G. SANTOS



Población pediátrica:

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

SOBREDOSIFICACION

No existe experiencia de sobredosis con Elapraxe.

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.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:

No existe un tratamiento específico recomendado para la sobredosificación.

PRESENTACION Y CONTENIDO DEL ENVASE

El principio activo es Idursulfasa, que es una forma de la enzima humana iduronato-2-sulfatasa. Idursulfasa se produce en una línea de células humanas mediante técnicas de ingeniería genética (comprende la introducción de información genética en células humanas en el laboratorio, lo que produce el producto deseado).

Cada vial de Elapraxe contiene 6 mg de idursulfasa. Cada ml contiene 2 mg de idursulfasa.

Los demás componentes son: Polisorbato 20, Cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico, heptahidrato, fosfato de sodio monobásico, monohidrato y agua para inyecciones.

Aspecto de Elapraxe y contenido del envase

Elapraxe es un concentrado de solución para perfusión. Se suministra en viales de vidrio conteniendo una solución incolora de clara a opalescente.

Cada vial contiene 3 ml de concentrado de solución para perfusión.

Elapraxe se suministra en 1 vial por estuche.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Los viales de Elapraxe deben almacenarse refrigerados a una temperatura entre 2°C y 8°C y protegidos de la luz. No los congele ni agite. No utilice Elapraxe después de la fecha de vencimiento que figura en el vial. No use este medicamento si advierte que este está decolorado o contiene partículas extrañas.

La estabilidad física y química en el uso se ha demostrado por 8 horas a 25°C. Este producto no contiene conservantes. Desde el punto de vista microbiológico la solución diluida se debe usar inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario. Si no es posible utilizarla de inmediato, se debe almacenar refrigerada a una temperatura entre 2°C a 8°C durante un máximo de 24 horas.

Vida útil

2 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso durante 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.

CV

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56446

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 – EUA
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. – Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen – Alemania

Importado y comercializado por:

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

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris. Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

CV

MS

MARIA CECILIA ESMORIS DIRECTORA TÉCNICA
GARCÍA C. SANTOS APODERADO
IF-2018-25428801-AFN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-25428801-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Mayo de 2018

Referencia: PROSPECTO 2284-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.29 12:17:03 -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
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.29 12:17:10 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



Elapraxe 6 mg/ 3 ml concentrado para solución para perfusión
Idursulfasa

Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto ya que contiene información importante para usted

- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo
- Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otros. Puede dañarlos, aún si sus síntomas son iguales a los suyos.
- Si usted tiene cualquier efecto secundario, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier efecto secundario no listado en este prospecto.

En este prospecto:

1. ¿Qué es Elapraxe y para qué se usa?
2. Lo que necesita saber antes de usar Elapraxe
3. Cómo usar Elapraxe
4. Posibles efectos secundarios
5. ¿Cómo conservar Elapraxe?
6. Contenido del estuche y otra información

1. ¿QUÉ ES ELAPRASE Y PARA QUÉ SE USA?

Elapraxe 6 mg/ 3 ml concentrado para solución para perfusión. Cada vial de 3 mL contiene 6 mg de Idursulfasa

Elapraxe se usa como terapia de reemplazo enzimática para tratar niños y adultos con síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II) cuando el nivel de enzima iduronato-2-sulfatasa en el organismo es más baja de lo normal. Si usted padece de síndrome de Hunter, un carbohidrato llamado glicosaminoglicano que normalmente es metabolizado por el organismo no se metaboliza y se va acumulando lentamente en varios órganos de su cuerpo. Esto provoca que las células no funcionen normalmente, y en consecuencia causa problemas en varios órganos que pueden llevar a la destrucción de tejidos y a la insuficiencia orgánica. El Elapraxe contiene un principio activo denominado idursulfasa el cuál actúa como un reemplazo para la enzima que se encuentra en un nivel bajo, descomponiendo el carbohidrato en las células afectadas.

La terapia de reemplazo enzimático por lo general se administra como tratamiento prolongado.

2. LO QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR ELAPRASE

No use Elapraxe

Si usted ha experimentado reacciones del tipo alérgica graves o con potencial riesgo de vida a la idursulfasa o a cualquiera de los otros ingredientes de este medicamento (listado en Contenido del estuche y otra información) y que no puedan con un tratamiento médico apropiado.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico o enfermero antes de usar Elapraxe.

Si está siendo tratado con Elapraxe puede experimentar efectos secundarios durante o después de una perfusión (ver la sección Posibles Efectos Secundarios). Los síntomas más comunes son picazón, erupción, urticaria, fiebre, cefalea, aumento de la presión arterial y sofocón (enrojecimiento). La mayoría de las veces usted puede continuar recibiendo Elapraxe aún si estos síntomas ocurren. Si experimenta un efecto

CG

MARIA CECILIA ESMORIS

IF-2018-25429963-APN-DECBR#ANMAT



secundario alérgico después de la administración de Elaprase deberá contactar a su médico de inmediato. Puede que le administren otro medicamento tal como antihistamínicos y corticosteroides a fin de tratar de aliviar o ayudar a prevenir las reacciones del tipo alérgico.

Si se presentan reacciones alérgicas graves, su médico detendrá la perfusión inmediatamente y comenzará a administrarle un tratamiento adecuado. Tal vez necesite quedarse hospitalizado.

La naturaleza de su genotipo puede influenciar su respuesta a la terapia con Elaprase, así como su riesgo de desarrollar anticuerpos y eventos adversos con la perfusión. Por favor contacte a su médico.

Otros medicamentos y Elaprase

No se conoce interacción de Elaprase con otros medicamentos.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está usando o ha usado recientemente o si puede llegar a usar otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o está planeando tener un bebé, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Conducir un vehículo y usar maquinarias

Elaprase no tiene o es insignificante su influencia sobre la habilidad para manejar o utilizar maquinarias.

3. CÓMO USAR ELAPRASE

Siempre use este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. Consulte con su médico si no está seguro.

Se le administrará Elaprase bajo la supervisión de un médico o de una enfermera que tiene conocimiento en el tratamiento de síndrome de Hunter u otros trastornos metabólicos hereditarios.

La dosis recomendada es una perfusión de 0,5 mg (la mitad de 1 mg) por cada kg que usted pese.

Elaprase debe diluirse en 9 mg/ml (0.9%) de cloruro de sodio solución para perfusión antes de usarse. Luego la dilución de Elaprase se administra por vena (por goteo). La perfusión por lo general durará de 1 a 3 horas y se administrará cada semana.

Uso en niños y en adolescentes

La dosis recomendada para niños y adolescentes es la misma que para adultos.

Si le administran más Elaprase del que necesita

No existe experiencia de sobredosis con Elaprase.

Si olvida una dosis de Elaprase

Si ha omitido una perfusión de Elaprase, por favor contacte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o enfermera.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que con todos los medicamentos, Elaprase puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren. La mayoría de los efectos secundarios son de leves a moderados y se encuentran asociados con la perfusión, sin embargo algunos efectos secundarios pueden ser graves. Con el transcurso del tiempo las reacciones asociadas a la perfusión disminuyen.

Si tiene dificultad para respirar, tenga o no la piel azulada, informe a su médico inmediatamente y busque atención médica inmediata.

Entre los efectos secundarios muy frecuentes (ocurren más de 1 de cada 10 personas):

MARIA CECILIA FERRER

IF-2018-25429963-APN-DECBR#ANMAT
DANIEL G. SANTOS
APODERADO



- dolor de cabeza
- aumento de la presión arterial, sofocón (enrojecimiento)
- falta de aire, sibilancia
- dolor abdominal, náusea, vómitos, indigestión, deposiciones frecuentes y/o blandas
- dolor en el pecho
- urticaria, erupción, picazón
- fiebre
- inflamación en el sitio de administración
- reacción relacionada con la perfusión (ver la sección titulada "Advertencias y precauciones")

Efectos secundarios frecuentes (ocurren en menos de 1 cada 10 personas):

- mareos, temblores
- palpitaciones, frecuencia cardíaca irregular, piel azulada
- Disminución de la presión arterial
- Dificultad para respirar, tos, respiración acelerada, bajo nivel de oxígeno en su sangre
- Inflamación de la lengua
- Enrojecimiento de la piel
- Dolor en las articulaciones
- Inflamación de las extremidades, inflamación facial

Efectos secundarios para los cuáles no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles:

- Reacciones alérgicas graves

Si usted presenta cualquier efecto secundario, consulte a su médico o enfermera. Esto incluye cualquier efecto secundario posible no listado en este prospecto.

5. COMO CONSERVAR ELAPRASE

Mantener fuera del alcance y vista de los niños

No utilice Elaprasedespués de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta, después de las letras VEN. La fecha de vencimiento identifica el último día de ese mes.

Conserve en la heladera (entre 2°C-8°C).

No congelar

No use este medicamento si advierte que este está decolorado o contiene partículas extrañas.

Los medicamentos no deben tirarse por los desagües ni a la basura. Consulte a su farmacéutico como deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

La estabilidad física y química en el uso se ha demostrado por 8 horas a 25°C. Este producto no contiene conservantes. Desde el punto de vista microbiológico la solución diluida se debe usar inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario. Si no es posible utilizarla de inmediato, se debe almacenar refrigerada a una temperatura entre 2°C a 8°C durante un máximo de 24 horas.

6. CONTENIDO DEL ESTUCHE Y OTRA INFORMACIÓN

Qué contiene Elaprased

El principio activo es Idursulfasa, que es una forma de la enzima humana iduronato-2-sulfatasa. Idursulfasa se produce en una línea de células humanas mediante técnicas de ingeniería genética (comprende la introducción de información genética en células humanas en el laboratorio, lo que produce el producto deseado).

Cada vial de Elaprased contiene 6 mg de idursulfasa. Cada ml contiene 2 mg de idursulfasa.

Los demás componentes son: Polisorbato 20, Cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico, heptahidrato, fosfato de sodio monobásico, monohidrato y agua para inyecciones.

Aspecto de Elaprased y contenido del envase

MARIA CECILIA B. MORAN
DIRECTORA TÉCNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
DANIEL G. SANTOS
OPERARIO
IP-2018-25190043-APN-DECBR#ANMAT

Elapraxe es un concentrado de solución para perfusión. Se suministra en viales de vidrio conteniendo una solución incolora de clara a opalescente.

Cada vial contiene 3 ml de concentrado de solución para perfusión.

Elapraxe se suministra en 1 vial por estuche.



Titular de la Licencia de Comercialización:

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 – EUA
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. – Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen – Alemania

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

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris. Farmacéutica

A handwritten signature or set of initials, possibly "CE", located to the left of the official stamp.

MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TÉCNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
Fam M.N. 13.744

DANIEL G. SANTOS
ABOCADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-25429963-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Mayo de 2018

Referencia: INF. PACIENTE 2284-17-1

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.29 12:19:49 -0300

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
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.29 12:19:50 -0300