

VENTA BAJO RECETA

Elaprase[®]

idursulfasa

6 mg/3 mL

SOLUCIÓN INYECTABLE

VÍA I.V.

COMPOSICIÓN:

Idursulfasa6 mg/3mL.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Elaprase 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 dermátan sulfato y heparán sulfato en los lisosomas de varios tipos de células. El síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II, MPS II) es una patología recesiva ligada al cromosoma X causada por niveles insuficientes de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa. Esta enzima es responsable del clivaje de las fracciones terminales de 2-O-sulfato de los glicosaminoglicanos (GAG) dermátan sulfato y heparán sulfato. Debido a la falta o a la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa en los pacientes con síndrome de Hunter, los GAG se acumulan progresivamente en los lisosomas de varias células, lo que da lugar a almacenamiento celular, organomegalia, destrucción de tejidos y disfunción de sistemas orgánicos. El tratamiento con Elaprase de los pacientes con el síndrome de Hunter proporciona la enzima exógena para su captación en los lisosomas celulares. Los residuos de manosa-6-fosfato (M6P) en las cadenas de oligosacáridos 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.

FARMACOCINÉTICA:

Las propiedades farmacocinéticas de la Idursulfasa se evaluaron en varios estudios en pacientes con síndrome de Hunter. La concentración sérica de la Idursulfasa se cuantificó usando un ensayo ELISA específico para antígenos. El aumento en el área bajo la curva de tiempo-concentración (AUC) fue mayor que proporcional a la dosis a medida que se aumentaba la dosis de 0,15 mg/kg a 1,5 mg/kg, tras una infusión única de 1 hora con Elaprase. En el régimen de dosificación recomendado (0,5 mg/kg de Elaprase, administrado una vez por semana mediante infusión de 3 horas), los parámetros farmacocinéticos se determinaron en la semana 1 y la semana 27 en 10 pacientes de edades comprendidas entre 7,7 y 27 años (Tabla 1). No se advirtió ninguna diferencia en los valores de los parámetros PK entre la semana 1 y la semana 27.

Tabla 1. Parámetros Farmacocinéticos (Media, Desviación estándar)

Parámetro Farmacocinético	Semana 1	Semana 27
C _{máx} (µg/mL)	1,5 (0,6)	1,1 (0,3)
AUC (min*µg/mL)	206 (87)	169 (55)
T _½ (min)	44 (19)	48 (21)
Cl (mL/min/kg)	3,0 (1,2)	3,4 (1,0)
V _{ss} (% PC)	21 (8)	25 (9)

Estudios Clínicos: La seguridad y eficacia de Elaprase fueron evaluadas en un estudio clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, que se condujo en 96 pacientes con Síndrome de Hunter. El estudio incluyó pacientes con una deficiencia documentada en la actividad de la enzima iduronato-2-sulfatasa, que tenían una capacidad vital reforzada en porcentaje del valor teórico (% del valor teórico para CVF) inferior al 80%. La edad de los pacientes oscilaba entre 5 y 31 años. Los pacientes que no pudieron realizar la prueba de la función pulmonar correspondiente, o aquellos que no pudieron seguir las instrucciones del protocolo fueron excluidos del estudio. Los pacientes recibieron 0,5 mg/kg de Elaprase cada semana (n=32) o 0,5 mg/kg con una semana libre por medio (n=32) o placebo (n=32). El estudio duró 53 semanas. La variable primaria de eficacia consistió en una escala de puntuación compuesta de dos componentes, basada en la suma de los rangos de la variación al llegar a la semana 53 con respecto al valor inicial, en la distancia recorrida durante la prueba de caminata de seis minutos (6-MWT) y los rangos de la variación en la CVF en % del valor teórico. Esta variable primaria consistente en una escala de puntuación compuesta de dos componentes mostró diferencias significativas desde el punto de vista estadístico entre los tres grupos, y la diferencia fue mayor entre el grupo placebo y el grupo que recibió el tratamiento una vez por semana (administración de Elaprase una vez por semana frente a placebo, p=0,0049). El examen de los componentes individuales de la puntuación compuesta reveló que, en el análisis ajustado, el grupo tratado con administración semanal de Elaprase experimentó un aumento medio mayor a 35 metros en la distancia recorrida durante seis minutos, comparado con el grupo placebo. Los cambios en la CVF en % del valor teórico no fueron estadísticamente significativos. (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados del estudio clínico.

	Elaprase una vez por semana			Placebo n= 32 ^a			Elaprase una vez por semana - Placebo
	Valor Basal	Semana 53	Cambio ^b	Valor Basal	Semana 53	Cambio ^b	Diferencia en cambio
Resultados de la prueba de caminata de 6 minutos (metros)							
—	392 ± 108	436 ± 138	44 ± 70	393 ± 106	400 ± 106	7 ± 54	37 ± 16 ^c 35 ± 14 ^d (p=0,01)
Mediana	397	429	31	403	412	-4	
Percentiles (25, 75)	316, 488	365,536	0,94	341,469	361,460	-30,31	
Resultados de la prueba de capacidad vital forzada (% de su valor teórico)							
Media ±	55,3 ±15,9	58,5 ±19,3	3,4 ± 10,0	55,6 ± 12,3	56,3 ± 15,7	0,8 ± 9,6	2,7 ± 2,5 ^e 4,3 ± 2,3 ^d (p= 0,07)
Mediana	54,9	59,2	2,1	57,4	54,6	-2,5	
Percentiles (25, 75)	43,6; 69,3	44,4; 70,7	-0,8; 9,5	46,9; 64,4	43,8; 67,5	-5,4; 5,0	

A) Un paciente en el grupo placebo y un paciente en el grupo ELAPRASE fallcieron antes de la semana 53; la imputación se basó en la última observación realizada en el análisis por intención de tratar

B) Cambio, calculado como el valor de la semana 53 menos el valor basal.

C) Media observada ± SE

D) Valor de la media ± SE basado en el modelo ANCOVA, ajustado para severidad de la enfermedad en la evaluación basal, región y edad.

Las medidas de bioactividad fueron los niveles de GAG en la orina y los cambios en el tamaño del hígado y el bazo. Los niveles de GAG en la orina fueron elevados en todos los pacientes en la evaluación basal. Tras 53 semanas de tratamiento, los niveles medios de

GAG en la orina se redujeron sensiblemente en el grupo tratado con una dosis semanal de Elaprase, aunque los niveles de GAG aún permanecieron por encima del límite superior de la normalidad en la mitad de los pacientes tratados con Elaprase. Los niveles de GAG en la orina permanecieron elevados y prácticamente inalterados en el grupo placebo. Se observaron reducciones sostenidas en los volúmenes tanto del hígado como del bazo hasta la semana 53 en el grupo tratado con una dosis semanal de Elaprase comparado con el grupo placebo. Prácticamente no hubo cambios en los volúmenes del hígado y el bazo en el grupo placebo.

INDICACIONES:

Elaprase está indicado para el tratamiento de pacientes con síndrome de Hunter (Mucopolisacáridosis II, MPS II). Elaprase ha demostrado que mejora la capacidad de marcha de estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES:

No descriptas hasta el último análisis integrado de seguridad.

POSOLÓGIA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN:

El régimen de dosis recomendado de Elaprase es de 0,5 mg/kg de peso corporal administrado una vez por semana como infusión intravenosa. Puede contemplarse administrar la infusión de Elaprase en el domicilio, para los pacientes que ya han recibido varios meses de tratamiento en la clínica y toleran bien las infusiones. Las infusiones en el domicilio deben administrarse bajo la supervisión de un médico u otro profesional sanitario. Elaprase es una solución concentrada para infusión intravenosa y debe diluirse en 100 mL de solución de Cloruro de sodio al 0,9% para inyectables, USP. Cada vial de Elaprase contiene una solución de proteína Idursulfasa de 2,0 mg/mL (6,0 mg) en un volumen extraíble de 3,0 mL, y es para uso único. Se recomienda el uso de un juego de infusión equipado con un filtro de 0,2 micrómetros (µm). El volumen total de la infusión puede administrarse a lo largo de un periodo de 1 a 3 horas. Puede que los pacientes requieran tiempos de infusión más prolongados debido a reacciones a la infusión; sin embargo, los tiempos de infusión no deben exceder las 8 horas (ver *CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO*). La velocidad de infusión inicial debe ser de 8mL/hr los primeros 15 minutos. Si la infusión es bien tolerada, la velocidad puede aumentarse en incrementos de 8mL/hr a intervalos de 15 minutos a fin de administrar el volumen total dentro del periodo de tiempo deseado. No obstante, la velocidad de infusión no debe exceder, en ningún momento, 100 mL/hr. La velocidad de infusión puede reducirse y/o la infusión detenerse temporalmente, o bien discontinuarse para esa visita, en base al criterio clínico, si ocurrieran reacciones a la infusión (ver *PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS*). No se debe utilizar Elaprase junto con otros productos en el tubo de infusión.

MODO DE USO:

Instrucciones de preparación y administración: Use técnicas asépticas.

Elaprase debe ser preparado y administrado por un profesional de la salud.

1. Determine el volumen total de Elaprase a ser administrado y el volumen de viales necesarios en función del peso del paciente y la dosis recomendada de 0,5 mg/kg.

Peso del paciente (kg) x 0,5 mg por kg de Elaprase = 2 mg por mL =

total de mL de Elaprase

total de mL de Elaprase + 3 mL por vial = # total de viales.

Redondee para determinar el número de viales enteros necesarios de los cuales se retirará el volumen calculado de Elaprase a ser administrado.

2. Realice una inspección visual de cada vial. Elaprase es una solución clara a ligeramente opalescente e incolora. No utilice la solución si muestra decoloración o tiene partículas de materia. Elaprase no debe agitarse.

3. Retire el volumen calculado de Elaprase del número de viales correspondiente.

4. Diluya el volumen total calculado de Elaprase en 100 mL de Solución de Cloruro de Sodio al 0,9 % para inyectables, USP. Una vez diluida en solución salina normal, mezcle suavemente la solución en la bolsa de infusión, sin agitar. La solución diluida puede almacenarse refrigerada durante un máximo de 24 horas.

5. Elaprase se suministra en viales de uso único. Cualquier porción remanente de Elaprase que quede en un vial tras retirar la dosis calculada para el paciente, deberá desecharse de conformidad con los requisitos locales.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más graves relacionadas con la infusión, reportadas con Elaprase, fueron reacciones anafilácticas y alérgicas. En los estudios clínicos, los eventos adversos serios más frecuentes, relacionados con el uso de Elaprase, fueron episodios hipóxicos. Otras reacciones adversas serias importantes que ocurrieron en pacientes tratados con Elaprase pero no en pacientes tratados con placebo incluyeron un caso cada una de: arritmia cardíaca, embolia pulmonar, cianosis, insuficiencia respiratoria, infección y artralgia.

Por lo general, las reacciones adversas se reportaron asociadas a las infusiones. Las reacciones adversas asociadas con la infusión más comunes fueron dolor de cabeza, fiebre, reacciones cutáneas (erupción, prurito, eritema y urticaria) e hipertensión. La frecuencia de reacciones relacionadas con la infusión disminuyó con el transcurso del tiempo y con el tratamiento continuado con Elaprase. Debido a que los ensayos clínicos se conducen bajo condiciones que varían ampliamente, los porcentajes de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un producto no pueden compararse directamente con los porcentajes de los ensayos clínicos de otro producto y que pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica.

La tabla 3 enumera las reacciones adversas reportadas durante el estudio controlado con placebo de 53 semanas de duración, que se presentaron en al menos de 10% de los pacientes tratados con un esquema de administración semanal de Elaprase, y que ocurrieron más frecuentemente que en los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas más comunes (>30%) fueron pirexia, dolor de cabeza y artralgia.

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas que se presentaron en al menos 10% de los pacientes tratados con un esquema de Elaprase semanal en el ensayo controlado de 53 semanas de duración y que ocurrieron más frecuentemente que en el grupo placebo.

Evento adverso	Elaprase 0,5 mg/kg 1 vez x semana (n= 32)	Placebo (n=32)	
Pirexia	20 (63%)	19 (59%)	(59%)
Dolor de Cabeza	19 (59%)	14 (44%)	(44%)
Artralgia	10 (31%)	9 (28%)	(28%)
Dolor en las extremidades	9 (28%)	8 (25%)	(25%)
Prurito	9 (28%)	5 (16%)	(16%)
Hipertensión	8 (25%)	7 (22%)	(22%)
Malestar	7 (22%)	6 (19%)	(19%)
Trastornos visuales	7 (22%)	2 (6%)	(6%)
Sibilancia	6 (19%)	5 (16%)	(16%)
Absceso	5 (16%)	0 (0%)	(0%)
Disfunción musculoesquelética NEOM	5 (16%)	3 (9%)	(9%)
Dolor musculoesquelética de la pared torácica	5 (16%)	0 (0%)	(0%)
Urticaria	5 (16%)	0 (0%)	(0%)
Heridas superficiales	4 (13%)	3 (9%)	(9%)
Ansiedad, irritabilidad	4 (13%)	1 (3%)	(3%)
Anomalia atrial	4 (13%)	3 (9%)	(9%)
Eventos adversos resultantes de heridas	4 (13%)	2 (6%)	(6%)
Dispepsia	4 (13%)	0 (0%)	(0%)
Edema en el sitio de la infusión	4 (13%)	3 (9%)	(9%)
Trastornos de la piel NEOM	4 (13%)	1 (3%)	(3%)
Eczema pruriginoso	4 (13%)	0 (0%)	(0%)

Immunogenicidad: El 51% (32 de 63) de los pacientes del brazo del tratamiento con Elaprase semanal en el estudio clínico (estudio controlado con placebo de 53 semanas de duración con una extensión abierta) desarrolló anticuerpos IgG anti-Idursulfasa según se determinó mediante el test de ELISA o ensayos con anticuerpos de conformación específica, confirmado por el ensayo de radioinmuno precipitación (RIP). Se descubrió que el suero de 4 a 32 pacientes con resultados positivos para anticuerpos anti-Idursulfasa confirmados por RIP neutralizaba la actividad de la Idursulfasa in-vitro. Actualmente se desconoce la incidencia de anticuerpos que inhiben la captación celular de Idursulfasa en las células, y se ignora la incidencia de anticuerpos IgE anti-Idursulfasa. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG en algún momento tuvieron más probabilidades de presentar reacciones asociadas con la infusión, inclusive reacciones alérgicas. La reducción de la excreción de GAG por vía urinaria fue menor en los pacientes que en los que se detectaron anticuerpos anti-Idursulfasa y los desenlaces clínicos de eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes con resultados positivos para anticuerpos anti-Idursulfasa en ensayos específica, y dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad de estos ensayos.

Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un análisis puede estar influenciada por varios factores, que pueden incluir el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la presencia de una enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra la Idursulfasa con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede brindar información equivoca.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Riesgo de Anafilaxia: Se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales durante las infusiones de Elaprase en algunos pacientes. Por lo tanto, el apoyo sanitario adecuado debe estar inmediatamente disponible cuando se administre Elaprase. También se han observado reacciones anafilácticas bifásicas tras la administración de Elaprase y los pacientes que han experimentado reacciones anafilácticas pueden requerir observación prolongada. Los pacientes con compromiso de la función respiratoria o enfermedad respiratoria aguda pueden encontrarse en riesgo de exacerbación aguda grave de su compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión y requerir monitoreo adicional.

Reacciones anafilácticas y alérgicas: En algunos pacientes, se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales durante las infusiones de Elaprase. Las reacciones incluyeron distrés respiratorio, hipoxia, hipotensión, convulsiones, pérdida de conocimiento, urticaria y/o angioedema de la garganta o lengua. También se ha reportado la ocurrencia de reacciones anafilácticas bifásicas tras la administración de Elaprase aproximadamente 24 horas después del tratamiento y la recuperación de una reacción anafiláctica inicial que ocurrió durante la infusión de Elaprase. Las intervenciones por reacciones bifásicas incluyeron hospitalización y tratamiento con epinefrina, agonistas beta adrenérgicos inhalados y corticosteroides. En ensayos clínicos con Elaprase, 16/108 pacientes (15%) experimentaron reacciones a la infusión durante 26 de 8.274 infusiones (0,3%), que involucraron eventos adversos en al menos dos de los siguientes tres sistemas corporales: cutáneo, respiratorio o cardiovascular. De estos 16 pacientes, 11 experimentaron reacciones alérgicas significativas durante 19 de 8.274 infusiones (0,2%). Uno de estos episodios ocurrió en un paciente con una traqueotomía y enfermedad severa de las vías respiratorias, que recibió una infusión de Elaprase mientras tenía una enfermedad febril preexistente, y luego experimentó distrés respiratorio, hipoxia, cianosis y convulsiones con pérdida de conocimiento. Debido al potencial de reacciones severas a la infusión, el apoyo médico adecuado debe encontrarse inmediatamente disponible cuando se administre Elaprase. Debido al potencial de reacciones anafilácticas bifásicas tras la administración de Elaprase, los pacientes que experimentan reacciones iniciales severas o refractarias pueden requerir observación prolongada.

Durante los estudios clínicos, en los casos en que se presentaron reacciones severas a la infusión, en las infusiones subsiguientes se optó por administrar antihistamínicos y/o corticosteroides antes de o durante las infusiones, reducir la velocidad de infusión de Elaprase y/o interrumpir la infusión de Elaprase en forma prematura si el paciente desarrollaba síntomas serios. Con estas medidas, ningún paciente discontinuó el tratamiento en forma permanente debido a una reacción alérgica. Los pacientes con compromiso de la función respiratoria o enfermedad respiratoria aguda pueden tener un riesgo más elevado de complicaciones con riesgo vital por reacciones a la infusión. Considere demorar la infusión de Elaprase en pacientes con enfermedad respiratoria y/o febril aguda concomitante. Si ocurriera una reacción severa, suspenda inmediatamente la infusión de Elaprase e inicie el tratamiento adecuado, dependiendo de la severidad de los síntomas. Considere reanudar la infusión a una velocidad más lenta o, si la reacción es lo suficientemente seria como para que se justifique, interrumpir la infusión de Elaprase para esa visita.

Pruebas de Laboratorio: No se requiere ninguna prueba de laboratorio especial.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la fertilidad.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o estudios para evaluar el potencial mutagénico con Elaprase. Elaprase en dosis intravenosas de hasta 5 mg/kg, administradas dos veces por semana (aproximadamente 1,6 veces la dosis semanal recomendada para seres humanos sobre la base del área de superficie corporal) no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad y el desempeño reproductivo de ratas machos.

Embarazo: Efectos Teratogénicos: Categoría C.

No se han realizado estudios reproductivos en animales hembras preñadas con Elaprase.

Tampoco se sabe si Elaprase puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Elaprase debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si se considera claramente necesario.

Madres en período de Lactancia: No se sabe si este producto se excreta en la leche humana. En vista de que numerosos fármacos son excretados en la leche humana, debe tenerse precaución cuando se administra Elaprase a una mujer en período de Lactancia.

Uso pediátrico: Los pacientes que participaron en los estudios clínicos tenían al menos cinco años de edad.

Niños, adolescentes y adultos respondieron en forma similar al tratamiento con Elaprase. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos de menos de cinco años de edad.

Uso geriátrico: Los estudios clínicos de Elaprase no incluyeron pacientes de edad igual o superior a 65 años. No se sabe si los pacientes geriátricos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

RESTRICCIONES DE USO: (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS)

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Elaprase
Interacciones entre la droga y las pruebas de laboratorio.
No se conocen interacciones con las pruebas de laboratorio.

SOBREDOSIS:

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

No hay experiencia de sobredosis de Elaprase en seres humanos. Dosis únicas intravenosas de hasta 20 mg/kg de Idursulfasa no fueron letales en ratas macho y monos cynomolgus (aproximadamente 6,5 y 13 veces, respectivamente, la dosis recomendada para seres humanos en base al área de superficie corporal) y no hubo signos clínicos de Toxicidad.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: No existe un tratamiento específico para la sobredosificación

En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología, en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro Mongelós, Asunción - Paraguay, Tel.: 220418.

PRESENTACIÓN:

Caja conteniendo un frasco vial con solución inyectable por 3 mL.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:

Los viales de Elaprase deben almacenarse refrigerados a una temperatura de entre 2 °C a 8 °C y protegidos de la luz. No los congele ni agite. Este producto no contiene conservantes. La solución diluida se debe usar inmediatamente. 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.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Shire

Elaborado por **Cangene bioPharma Inc.**,
Camden Industrial Park, 1111 South Paca Street,
Baltimore, Maryland, 21230-2591, Estados Unidos
Para **Shire Human Genetic Therapies Inc.**
Estados Unidos.

Elaborador Alternativo:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.,
Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania
Para **Shire Human Genetic Therapies Inc.**
Estados Unidos.

Acondicionador Secundario:
Eminent Services Corporation, 7495 New
Technology Way, 21703 Frederick, MD - E.E.U.U.
Acondicionadores Alternativos:

Shire Human Genetic Therapies Inc.,
200 Riverpark Drive, 01864 North Reading,
MA-E.E.U.U.

Inpac i Lund AB, Aldermansgatan 2,
SE 221 00, Lund, Suecia

DHL Supply Chain, Bijsterhuizen 11-27,
6546AR Nijmegen, Holanda.

Importado en Paraguay por
Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.
Attilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay
Tel.:(595-21) 521 390
Autorizado en Paraguay por el M.S.P. Y. B.S.
D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes - Reg. N° 2837

 **ETICOS®**
Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.

31526-000

