

## DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

### ADVERTENCIA: RIESGO DE ANAFILAXIA

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

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

### INDICACIONES Y USO

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

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

### CONTRAINDICACIONES

- Ninguna (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

### REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

Revisión: 9/2021

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### ADVERTENCIA: RIESGO DE ANAFILAXIA

#### 1 INDICACIONES Y USO

#### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

#### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

#### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

#### 6 REACCIONES ADVERSAS

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

#### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico

#### 10 SOBREDOSIS

#### 11 DESCRIPCIÓN

#### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

#### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

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

#### 17 INFORMACIÓN DE ASesoramiento PARA EL PACIENTE

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

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

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### ADVERTENCIA: RIESGO DE ANAFILAXIA

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

## 1 INDICACIONES Y USO

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

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

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

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Dosis recomendada

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

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

### 2.2 Instrucciones de preparación

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

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

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

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

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

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

### 2.3 Instrucciones de administración

Administre la solución ELAPRASE diluida al paciente utilizando un conjunto de infusión de baja unión a proteínas equipado con un filtro en línea de 0.2 micrones ( $\mu\text{m}$ ) de baja unión a proteínas.

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

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

### 2.4 Almacenamiento y estabilidad

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

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

## 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.3 Riesgo de complicaciones respiratorias agudas

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

## 5.4 Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

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

## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Ensayo de extensión

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6.2 Inmunogenicidad

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

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

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

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

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

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

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

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

### 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

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

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

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

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

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

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

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

#### Datos

##### Datos en animales

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

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

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

#### Datos

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

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

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

## 8.4 Uso pediátrico

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

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

## 8.5 Uso geriátrico

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

## 10 SOBREDOSIS

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

## 11 DESCRIPCIÓN

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

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

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

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

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

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

### 12.2 Farmacodinámica

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

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

## 12.3 Farmacocinética

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>#</sup> N=26

<sup>§</sup> N=9

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

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

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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

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

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

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

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

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

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

Tabla 5. Resultados del ensayo clínico

	ELAPRASE una vez por semana n=32*			Placebo n=32*			ELAPRASE una vez por semana – Placebo
	Valor inicial	Semana 53	Cambio†	Valor inicial	Semana 53	Cambio†	
<b>Resultados de la prueba de caminata de 6 minutos (metros)</b>							
Media ± desviación estándar	392 ± 108	436 ± 138	44 ± 70	393 ± 106	400 ± 106	7 ± 54	37 ± 16‡
Mediana	397	429	31	403	412	-4	35 ± 14§
Percentiles (25.º, 75.º)	316, 488	365, 536	0, 94	341, 469	361, 460	-30, 31	(p=0.01)
<b>Resultados de la prueba de capacidad vital forzada (% del valor previsto)</b>							
Media ± desviación estándar	55.3 ± 15.9	58.7 ± 19.3	3.4 ± 10.0	55.6 ± 12.3	56.3 ± 15.7	0.8 ± 9.6	2.7 ± 2.5‡
Mediana	54.9	59.2	2.1	57.4	54.6	-2.5	4.3 ± 2.3§
Percentiles (25.º, 75.º)	43.6, 69.3	44.4, 70.7	-0.8, 9.5	46.9, 64.4	43.8, 67.5	-5.4, 5.0	(p=0.07)

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

† Cambio, calculado como Semana 53 menos valor inicial

‡ Media observada ± SE

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

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

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

### Ensayo de extensión

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

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

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

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

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

## 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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

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

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

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

### Información para los pacientes

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

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

Fabricado por:  
Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc., Lexington, MA 02421  
Número de licencia estadounidense: 1898  
Teléfono: 1-866-888-0660

ELAPRASE es marca comercial registrada de Shire Human Genetic Therapies, Inc. SPI-0375 03/22

