

ANEXO 1

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elaprase 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial contiene 0,482 mmol de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

* La idursulfasa se produce mediante la técnica de ADN recombinante en una línea continua de células humanas.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución incolora, de transparente a ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Elaprase está indicado para el tratamiento a largo de plazo de pacientes con síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II, MPS II).

Las mujeres heterocigotas no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

4.2 Posología y forma de administración

Este tratamiento debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario con experiencia en el manejo de pacientes con MPS II u otros trastornos metabólicos hereditarios.

Posología

Elaprase se administra en una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal cada semana, mediante perfusión intravenosa durante un período de 3 horas, que puede ser gradualmente reducido a 1 hora si no se observa ninguna reacción asociada a la perfusión (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de uso, ver sección 6.6.

Puede contemplarse administrar la perfusión en el domicilio, para los pacientes que ya han recibido varios meses de tratamiento en la clínica y toleran bien las perfusiones. Las perfusiones en el domicilio deben administrarse bajo la supervisión de un médico u otro profesional sanitario.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay experiencia clínica en pacientes de más de 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

La dosis para niños y adolescentes es la misma que para los adultos, 0,5 mg/kg de peso corporal semanalmente.

Forma de administración

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes que se especifican en la sección 6.1, si dicha hipersensibilidad no fuera controlable.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones relacionadas con la perfusión

Los pacientes tratados con idursulfasa pueden desarrollar reacciones asociadas con la perfusión (ver sección 4.8). Durante los estudios clínicos, las reacciones asociadas con la perfusión más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria), pirexia, cefalea, hipertensión y enrojecimiento facial. Las reacciones asociadas con la perfusión fueron tratadas o atenuadas reduciendo la velocidad de la perfusión, interrumpiendo la perfusión, o mediante la administración de medicamentos, como antihistamínicos, antipiréticos, corticosteroides en dosis bajas (prednisona y metilprednisolona) o nebulización con beta-agonistas. Durante los estudios clínicos ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento a causa de una reacción a la perfusión.

Se debe tener especial precaución al perfundir a pacientes con enfermedad subyacente grave de las vías respiratorias. Estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados, y se les perfundirá en un entorno clínico apropiado. Se deberán tomar precauciones en el manejo y tratamiento de dichos pacientes, limitando o monitorizando cuidadosamente el uso de antihistamínicos y otros medicamentos sedantes. En algunos casos puede ser necesaria la aplicación de presión positiva en las vías aéreas.

Se debe considerar una demora en la perfusión en los pacientes que presentan una enfermedad respiratoria febril aguda. Los pacientes que utilizan oxígeno suplementario deberán tener este tratamiento disponible durante la perfusión, para el caso en el que se produzca una reacción asociada con la perfusión.

Reacciones anafilactoides/anafilácticas

En algunos pacientes tratados con idursulfasa se han observado reacciones anafilactoides/anafilácticas, que podrían llegar a producir la muerte, hasta varios años después de haber iniciado el tratamiento. Se han observado síntomas y signos de reacciones anafilactoides/anafilácticas de aparición tardía inclusive hasta 24 horas después de una reacción inicial. Si se produce una reacción anafilactoides/anafiláctica se debe suspender de inmediato la perfusión, y se iniciarán el tratamiento y la observación pertinentes. Se deben considerar los estándares médicos actuales para el tratamiento de emergencia. Los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides/anafilácticas graves o refractarias pueden requerir una monitorización clínica prolongada. Se debe tratar con precaución a los pacientes a los que se les vuelva a administrar idursulfasa y que previamente hayan presentado reacciones anafilactoides/anafilácticas; durante las perfusiones se debe contar con personal debidamente capacitado y con equipos para resucitación de emergencia (incluyendo epinefrina). La

hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la reintroducción del fármaco, si dicha hipersensibilidad fuera controlable (ver sección 4.3).

Pacientes con genotipo de delección completa/gran reordenamiento

Los pacientes pediátricos con el genotipo de delección completa/gran reordenamiento tienen una probabilidad elevada de desarrollar anticuerpos, incluidos anticuerpos neutralizantes, en respuesta a la exposición a idursulfasa. Los pacientes con este genotipo tienen una mayor probabilidad de presentar acontecimientos adversos relacionados con la perfusión, y tienden a mostrar una respuesta amortiguada, en términos de disminución en la excreción urinaria de glicosaminoglicanos, tamaño del hígado y volumen del bazo, en comparación con los pacientes con el genotipo de mutación con cambio de sentido. El manejo de los pacientes deberá decidirse en función del caso individual (ver sección 4.8).

Sodio

Este medicamento contiene 11.1 mg de sodio por vial, equivalente a 0,6 % de la ingesta diaria máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Trazabilidad

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con idursulfasa.

Basándonos en su metabolismo en los lisosomas celulares, no es probable que con la idursulfasa se produzcan interacciones mediadas por el citocromo P450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de idursulfasa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de idursulfasa durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la idursulfasa se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que idursulfasa se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la idursulfasa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas en los 32 pacientes tratados con 0,5 mg/kg semanal de idursulfasa en el estudio TKT024 de fase II/III de 52 semanas controlado con placebo fueron en su mayoría de carácter leve a moderado. Las más frecuentes fueron reacciones asociadas con la perfusión, de las cuales 202 se informaron en 22 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1580 perfusiones. En el grupo de tratamiento con placebo se notificaron 128 reacciones relacionadas con la perfusión en 21 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1612 perfusiones. Como puede haberse producido más de una reacción relacionada con la perfusión durante el transcurso de una misma perfusión, es probable que las cifras precedentes sobreestimen la verdadera incidencia de las reacciones a la perfusión. En el grupo tratado con placebo las reacciones asociadas fueron de naturaleza y gravedad similares a las del grupo tratado con el fármaco. De estas reacciones asociadas con la perfusión, las más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria y eritema), pirexia, rubefacción, sibilancias, disnea, cefalea, vómitos, dolor abdominal, náuseas y dolor torácico. La frecuencia de las reacciones asociadas con la perfusión disminuyó con el tiempo en tratamientos continuados.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas; la información se presenta según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencias. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). La ocurrencia de una reacción adversa en un solo paciente se define como frecuente en vista de la cantidad de pacientes tratados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. También se incluyen en la tabla las reacciones adversas comunicadas exclusivamente en el periodo poscomercialización, con categoría de frecuencia “no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas en estudios clínicos y experiencia poscomercialización en pacientes tratados con Elaprase.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa (término preferido)			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				
				Reacción anafilactoide/ anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso				
	Cefalea	Mareo, temblores		
Trastornos cardíacos				
		Cianosis, arritmia, taquicardia		
Trastornos vasculares				
	Rubefacción	Hipertensión, hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
	Sibilancia, disnea	Hipoxia, broncoespasmos, tos	Taquipnea	

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa (término preferido)			
Trastornos gastrointestinales				
	Dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos	Lengua hinchada, dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Urticaria, erupción, prurito, eritema			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
		Artralgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Pirexia, dolor torácico	Hinchazón en la zona de perfusión, edema facial, edema periférico		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
	Reacción asociada a la perfusión			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

A través de los estudios clínicos, se notificaron reacciones adversas graves en un total de 5 pacientes que recibieron 0,5 mg/kg en forma semanal o semana de por medio. Cuatro pacientes experimentaron un episodio hipóxico durante una o varias perfusiones, que requirió terapia con oxígeno en 3 pacientes con enfermedad obstructiva grave de las vías respiratorias subyacente (2 de ellos con traqueostomía preexistente). El episodio más grave ocurrió durante la perfusión en un paciente con una enfermedad respiratoria febril y con hipoxia asociada, lo que provocó una convulsión de corta duración. En el cuarto paciente, con una enfermedad subyacente menos severa, se produjo una resolución espontánea al poco tiempo de interrumpir la perfusión. No hubo recurrencia de estos episodios en las perfusiones subsiguientes, en las que se utilizó una menor velocidad de perfusión y la administración de medicamentos pre-perfusión, generalmente esteroides en dosis bajas, antihistamínicos y nebulización con beta-agonistas. Al quinto paciente, que tenía una cardiopatía preexistente, se le diagnosticaron complejos ventriculares prematuros y embolia pulmonar durante el estudio.

Se han notificado reacciones anafilactoides/anafilácticas en informes poscomercialización (ver sección 4.4).

Los pacientes con el genotipo de delección completa/gran reordenamiento tienen una mayor probabilidad de presentar acontecimientos adversos relacionados con la perfusión (ver sección 4.4).

Inmunogenia

En los cuatro estudios clínicos (TKT008, TKT018, TKT024 y TKT024EXT), 53/107 pacientes (50%) desarrollaron anticuerpos IgG anti-idursulfasa en algún momento. La tasa general de anticuerpos neutralizantes fue de 26/107 pacientes (24%).

En el análisis post-hoc de datos de inmunogenia de los estudios TKT024/024EXT, el 51% (32/63) de los pacientes tratados con una dosis semanal de 0,5 mg/kg de idursulfasa tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-idursulfasa, y el 37% (23/63) dio resultado positivo para anticuerpos en un mínimo de tres visitas consecutivas. Un 21% (13/63) dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y un 13% (8/63) dio

resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio.

El estudio clínico HGT-ELA-038 evaluó la inmunogenia en niños de 16 meses a 7,5 años de edad. Durante el estudio de 53 semanas, el 67,9% (19 de 28) de los pacientes tuvo como mínimo una muestra de sangre con resultado positivo para anticuerpos anti-idursulfasa, y el 57,1% (16 de 28) dio resultado positivo para anticuerpos en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio. El 54% de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo una vez, y la mitad de los pacientes dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres visitas consecutivas del estudio.

Todos los pacientes con el genotipo de delección total/gran reordenamiento desarrollaron anticuerpos, y la mayoría de ellos (7/8) además dio resultado positivo para anticuerpos neutralizantes en un mínimo de tres ocasiones consecutivas. Todos los pacientes con el genotipo de mutación del marco de lectura/sitio de empalme desarrollaron anticuerpos, y 4/6 también dieron resultado positivo para anticuerpos neutralizantes como mínimo en tres visitas consecutivas del estudio. Los pacientes negativos para anticuerpos se encontraron exclusivamente en el grupo con el genotipo de mutación con cambio de sentido (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Población pediátrica

Las reacciones adversas comunicadas en la población pediátrica fueron, por lo general, similares a las notificadas en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La información relativa a la sobredosis con Elaprase es limitada. Las evidencias sugieren que algunos pacientes pueden experimentar una reacción anafilactoide debido a la sobredosis (ver las secciones 4.3 y 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo – enzimas, código ATC: A16AB09.

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) dermatan sulfato y heparan sulfato por escisión de los grupos sulfatos ligados a los oligosacáridos. Debido a la falta o a la 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 una 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 kilodaltons.

El tratamiento de los pacientes con síndrome de Hunter mediante idursulfasa 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.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado la seguridad y la eficacia de Elapraxe en tres estudios clínicos: dos estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo (TKT008 y TKT024) en adultos y niños mayores de 5 años de edad, y un estudio abierto sobre seguridad (HGT-ELA-038), en niños de edades comprendidas entre 16 meses y 7,5 años.

Un total de 108 pacientes varones con síndrome de Hunter, con un amplio espectro de síntomas, fueron incorporados a los dos estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo; 106 continuaron el tratamiento en dos estudios abiertos de extensión.

Estudio TKT024

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración, 96 pacientes de entre 5 y 31 años de edad recibieron 0,5 mg/kg de Elapraxe cada semana (n=32) o 0,5 mg/kg con una semana libre por medio (n=32), o placebo (n=32). El estudio incluyó a pacientes con una deficiencia documentada en la actividad de la enzima iduronato-2-sulfatasa, una CVF en porcentaje del valor teórico <80% y un amplio espectro de gravedad de la enfermedad.

La variable primaria de eficacia consistió en una escala de puntuación compuesta de dos componentes, basada en la variación al final del estudio respecto al valor inicial, en la distancia recorrida durante seis minutos (prueba de caminata de seis minutos o C6m) como medida de la resistencia, y en la capacidad vital forzada (CVF) en % del valor teórico como medida de la función pulmonar. Esta variable de evaluación mostró diferencias significativas con respecto al placebo para los pacientes tratados con administración semanal (p=0,0049).

Se realizaron análisis adicionales del beneficio clínico sobre los componentes individuales de la variable primaria compuesta, los cambios absolutos en la CVF, los cambios en los niveles urinarios de GAG, los volúmenes de hígado y bazo, la medición del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁), y los cambios en la masa ventricular izquierda (MVI). Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados del estudio clínico pivotal con 0,5 mg/kg por semana (Estudio TKT024).

Variable de evaluación	52 semanas de tratamiento 0,5 mg/kg por semana			
	Media (EE: error estándar) marginalmente ponderada (MO: margen observado)		Diferencia media de tratamiento comparado con placebo (EE)	Valor p (comparado con placebo)
	Idursulfasa	Placebo		
Compuesta (C6m y % CVF)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
C6m (en m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
CVF en % valor teórico	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
CVF en volumen absoluto (en l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011

Variable de evaluación	52 semanas de tratamiento 0,5 mg/kg por semana			
	Media (EE: error estándar) marginalmente ponderada (MO: margen observado)		Diferencia media de tratamiento comparado con	Valor p (comparado con placebo)
Niveles urinarios GAG (µg GAG/mg creatinina)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% variación en volumen de hígado	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% variación en volumen de bazo	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

En un total de 11 de los 31 (36%) pacientes en el grupo de tratamiento semanal, comparado con 5 de los 31 (16%) pacientes en el grupo del placebo, se observó un aumento del VEF₁ de al menos 0,2 l al final del estudio o antes, lo que indica una mejora en la obstrucción de las vías aéreas relacionada con la dosis. Los pacientes en el grupo de tratamiento semanal experimentaron un incremento medio clínicamente significativo del 15% en el VEF₁ 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 creatinina) en el 50% de los pacientes recibiendo tratamiento semanal.

De los 25 pacientes con hígados anormalmente grandes al inicio del tratamiento en el grupo de tratamiento semanal, el 80% (20 pacientes) presentó reducciones en el volumen hepático a valores dentro del rango normal al final del estudio.

De los 9 pacientes del grupo de tratamiento semanal con bazos anormalmente grandes al inicio del tratamiento, Al final del estudio, el volumen del bazo se normalizó en 3 de ellos.

Aproximadamente la mitad de los pacientes en el grupo de tratamiento semanal (15 de 32; 47%) presentaban hipertrofia del ventrículo izquierdo al inicio del tratamiento, definida como un índice de MVI >103 g/m². De éstos, 6 (40%) presentaron MVI normalizadas al final del estudio. Todos los pacientes recibieron idursulfasa en forma semanal por un máximo de 3,2 años en una extensión de este estudio (TKT024EXT).

En los pacientes que originalmente habían sido asignados para la administración semanal de idursulfasa en el estudio TKT024, la mejora promedio máxima en la distancia caminada en seis minutos se produjo en el mes 20, y la media de CVF en porcentaje de valor teórico alcanzó el valor máximo en el mes 16.

En todos los pacientes se observaron aumentos medios estadísticamente significativos con respecto al inicio del tratamiento (valores 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 de placebo en TKT024) en la distancia caminada C6m en la mayoría de los puntos temporales evaluados, con aumentos medios y porcentuales significativos entre 13,7 y 41,5 m (valor máximo en el mes 20), y entre 6,4% y 13,3% (valor máximo en el 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 dos grupos de tratamiento.

En todos los pacientes, la media de CVF en porcentaje del valor teórico tuvo un aumento significativo en el mes 16, si bien al mes 36 el valor era similar al de inicio. Los pacientes con insuficiencia

pulmonar más severa al inicio (medida en % de valor teórico de CVF) tendieron a presentar la menor mejora.

En la mayoría de las visitas se observaron aumentos estadísticamente significativos con respecto a los valores al inicio del tratamiento en el volumen de CVF absoluto, para todos los grupos de tratamiento y 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% (valor máximo en el 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 del grupo de administración semanal del estudio TKT024, 24/32 del grupo de administración cada 2 semanas en TKT024, y 18/31 pacientes del grupo de placebo en TKT024 presentaron niveles finales normalizados de GAG en orina por debajo del límite superior de normalidad. Los cambios en los niveles de GAG urinarios fueron los primeros signos de mejora clínica con el tratamiento con idursulfasa, y las mayores disminuciones de GAG urinarios se observaron dentro de los primeros cuatro meses de tratamiento en todos los grupos; los cambios de los meses 4 a 36 fueron pequeños. A mayores niveles de GAG urinarios al inicio, mayor fue la magnitud de la disminución de los valores con el tratamiento con idursulfasa.

Las reducciones en los volúmenes de hígado y bazo observadas al final del estudio TKT024 (semana 53) se mantuvieron durante el estudio de extensión (TKT024EXT) en todos los pacientes, con independencia del tratamiento previo al que habían sido asignados. El volumen hepático se había normalizado al mes 24 para el 73% (52 de 71) de los pacientes con hepatomegalia al inicio. Además, el volumen hepático medio disminuyó a casi el máximo grado al mes 8 en todos los pacientes tratados previamente, con un leve aumento que se observó en el mes 36. Las disminuciones en el volumen hepático medio se observaron con independencia de la edad, la severidad de la enfermedad, la condición con respecto a anticuerpos IgG o la condición con respecto a anticuerpos neutralizantes. El volumen del bazo se había normalizado en los meses 12 y 24 para el 9,7% de los pacientes con esplenomegalia en el grupo de administración semanal en TKT024.

Los valores medios del IMVI permanecieron estables a lo largo de los 36 meses de tratamiento con idursulfasa, en cada uno de los grupos de tratamiento del estudio TKT024.

En un análisis post-hoc de inmunogenia en los estudios TKT024 y TKT024EXT (ver sección 4.8), los pacientes mostraron tener la mutación con cambio de sentido o bien la mutación sin sentido / del marco de lectura. Tras 105 semanas de exposición a idursulfasa, ni la condición con respecto a los anticuerpos ni el genotipo afectaron las reducciones del tamaño del hígado y el bazo, la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos ni las mediciones de la capacidad vital forzada. Los pacientes con resultado positivo para anticuerpos mostraron una reducción en la producción urinaria de glicosaminoglicanos menor que la de los pacientes con resultado negativo. No se han establecido los efectos a largo plazo del desarrollo de anticuerpos sobre la evolución clínica.

Estudio HGT-ELA-038

Se trató de un estudio abierto multicéntrico, de un solo brazo, de perfusiones de idursulfasa en pacientes con síndrome de Hunter, varones, de entre 16 meses y 7,5 años de edad.

El tratamiento con idursulfasa dio lugar a una reducción de hasta el 60% en la excreción urinaria de glicosaminoglicanos y a reducciones en el tamaño del hígado y el bazo; los resultados fueron comparables a los obtenidos en el estudio TKT024. Las reducciones ya se habían hecho evidentes en la semana 18, y se mantuvieron hasta la semana 53. Los pacientes que desarrollaron una concentración elevada de anticuerpos mostraron una menor respuesta a idursulfasa, en términos de excreción urinaria de glicosaminoglicanos y tamaño del hígado y el bazo.

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

A los pacientes se los clasificó en los siguientes grupos: mutación con cambio de sentido (13), delección completa/gran reordenamiento (8) y mutaciones del marco de lectura/sitio de empalme (5). Uno de los pacientes no fue clasificado/clasificable.

El genotipo de delección completa /gran reordenamiento se asoció más frecuentemente con el desarrollo de una concentración elevada de anticuerpos y anticuerpos neutralizantes a la idursulfasa, y tenía una mayor probabilidad de exhibir una respuesta amortiguada al medicamento. Sin embargo, no fue posible predecir con precisión la evolución clínica individual en función de la respuesta de anticuerpos o el genotipo.

No existen datos clínicos que demuestren ningún beneficio en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La idursulfasa es captada mediante mecanismos mediados por receptores selectivos, que implican la unión a receptores de manosa-6-fosfato. Una vez internalizada por las células, se localiza dentro de los lisosomas celulares lo que, en consecuencia, limita la distribución de la proteína. La degradación de la idursulfasa se lleva a cabo mediante mecanismos de hidrólisis de proteínas generalmente bien conocidos para producir pequeños péptidos y aminoácidos; por consiguiente, no se espera que el deterioro de las funciones renales y hepáticas afecte la farmacocinética de la idursulfasa.

En la Tabla 3 y la Tabla 4 que aparecen a continuación se muestran los parámetros farmacocinéticos evaluados durante la primera perfusión en la semana 1 de los estudios TKT024 (brazo de 0,5 mg/kg por semana) y HGT-ELA-038, en función de la edad y el peso corporal, respectivamente.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos en la semana 1 en función de la 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 _{máx} (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

A los pacientes en los estudios TKT024 y HGT-ELA-038 también se los estratificó en cinco categorías por peso, tal como se indica en la tabla siguiente:

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos en la semana 1 en función del peso corporal en los estudios TKT024 y HGT-ELA-038

Peso (kg)	<20 (n=17)	≥ 20 y < 30 (n=18)	≥ 30 y < 40 (n=9)	≥ 40 y < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{máx} (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)	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)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Se observó un mayor volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) en los grupos de peso más bajo.

En general, no se observó una tendencia evidente en la exposición sistémica ni en la velocidad de aclaramiento de la idursulfasa con respecto a la edad ni al peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis única, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo y para la fertilidad masculina.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto ni el desarrollo posnatal.

Los estudios en animales han mostrado excreción de idursulfasa en la leche materna.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 20
Cloruro de sodio
Fosfato de sodio dibásico, heptahidratado
Fosfato de sodio monobásico, monohidratado
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

3 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso durante 8 horas a 25°C.

Después de la dilución

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

No congelar

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 5 ml (de vidrio Tipo I) con tapón (de goma butílica con revestimiento de fluororesina), sello en una pieza y cápsula de cierre tipo *flip-off* de color azul. Cada vial contiene 3 ml de concentrado para solución para perfusión.

Tamaño de los envases: 1, 4 y 10 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial de Elapraxe es para un único uso, y contiene 6 mg de idursulfasa en 3 ml de solución.

Elapraxe se administra mediante perfusión intravenosa y antes de utilizarse, debe diluirse en solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Se recomienda administrar el volumen total de la perfusión utilizando un filtro en línea de 0,2 µm. Elapraxe no se debe perfundir con ningún otro medicamento en la línea de perfusión.

- El número de viales por diluir se debe determinar en función del peso del paciente y la dosis recomendada de 0,5 mg/kg.
- No se debe utilizar la solución de los viales si está decolorada o se observan partículas. La solución no debe agitarse.
- Se debe retirar el volumen calculado de Elapraxe del número de viales adecuado.
- El volumen total requerido de Elapraxe se debe diluir en 100 ml de solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Se deben tomar precauciones para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas, ya que Elapraxe no contiene conservantes ni agentes bacteriostáticos; deberá seguirse una técnica aséptica. Una vez diluida, la solución debe mezclarse suavemente, pero sin agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Irlanda

medinfoEMEA@takeda.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/365/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 08 de enero de 2007

Fecha de la última renovación: 09 de septiembre de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Shire (TK3)
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
Estados Unidos de América

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
Estados Unidos de América

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanda

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Obligación específica 1: Encuesta de Supervivencia Hunter (HOS, por sus siglas en inglés): los datos y las actualizaciones disponibles se facilitarán en las Reevaluaciones anuales.	31 de marzo de cada año
Obligación específica 5: Evaluar los siguientes criterios de valoración a largo plazo, principalmente mediante la HOS. Estos datos se reevaluarán anualmente y los resultados se presentarán y se debatirán en las Reevaluaciones anuales. <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de la morbilidad (por ejemplo, incidencia de infecciones, estado de la función pulmonar) y de la mortalidad pulmonares a largo plazo. - Evaluación de la morbilidad (por ejemplo, incidencia de acontecimientos y datos ecocardiográficos, cuando estén disponibles) y de la mortalidad cardiovasculares a largo plazo. - Evaluación de los patrones de excreción urinaria de GAG a largo plazo. - Evaluación de los niveles de anticuerpos, de su isotipo y de la correlación con otros parámetros terapéuticos a largo plazo. 	31 de marzo de cada año

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elaprase 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
idursulfasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polisorbato 20
Cloruro de sodio
Fosfato de sodio dibásico, heptahidratado
Fosfato de sodio monobásico, monohidratado
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/365/001
EU/1/06/365/002
EU/1/06/365/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18.IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Elaprase 2 mg/ml concentrado estéril
idursulfasa
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 mg/3 ml

6. OTROS

Conservar en nevera
No congelar

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Elaprased 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión idursulfasa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Elaprased y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Elaprased
3. Cómo usar Elaprased
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Elaprased
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Elaprased y para qué se utiliza

Elaprased se utiliza como terapia de sustitución enzimática para tratar a niños y adultos con síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II) cuando el nivel de la enzima iduronato-2-sulfatasa en el organismo es más bajo de lo normal, ayudando a mejorar los síntomas de la enfermedad. Cuando se sufre de síndrome de Hunter, un carbohidrato denominado glicosaminoglicano, que normalmente es metabolizado por el organismo, no se metaboliza y se va acumulando lentamente en diversas células del organismo. Esto provoca un funcionamiento anómalo de dichas células, y en consecuencia causa problemas en varios órganos que pueden llevar a la destrucción de tejidos y a la disfunción y la insuficiencia orgánicas. Los órganos típicos en los que se acumula el glicosaminoglicano son el bazo, el hígado, los pulmones, el corazón y el tejido conectivo. En algunos pacientes el glicosaminoglicano también se acumula en el cerebro. Elaprased contiene un principio activo denominado idursulfasa, que actúa como un reemplazo para la enzima que se encuentra en un nivel bajo, y de este modo descompone este carbohidrato en las células afectadas.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Elaprased

No use Elaprased

si ha tenido reacciones de tipo alérgico a la idursulfasa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) de carácter grave o potencialmente mortal, y estas reacciones no pudieran ser controladas con el tratamiento médico adecuado.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar este medicamento.

Si le están tratando con Elaprase puede experimentar efectos adversos durante o después de la perfusión (ver la sección 4, Posibles efectos adversos). Los síntomas más frecuentes son picor, erupción, urticaria, fiebre, dolor de cabeza, aumento de la presión arterial y enrojecimiento de la cara. En la mayoría de los casos pueden seguirle administrando este medicamento incluso si aparecen estos síntomas. Si sufre un efecto adverso alérgico después de la administración de este medicamento, debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente. Pueden administrarle otros medicamentos, como antihistamínicos y corticosteroides para tratar o ayudar a prevenir las reacciones de tipo alérgico.

Su médico suspenderá la perfusión inmediatamente si aparecen reacciones alérgicas graves, e iniciará el tratamiento adecuado. Es posible que deba permanecer en el hospital.

La naturaleza de su genotipo (una conformación genética de todos los genes activos en las células humanas, que determina las características individuales y específicas de cada persona) puede influir su respuesta terapéutica a este medicamento, así como su riesgo de desarrollar anticuerpos y presentar efectos adversos relacionados con la perfusión. En casos individuales, pueden desarrollarse los denominados "anticuerpos neutralizantes", que pueden disminuir la actividad de Elaprase y su respuesta al tratamiento. No se han establecido los efectos a largo plazo del desarrollo de anticuerpos sobre la respuesta al tratamiento. Consulte a su médico para obtener más información.

Conservación de un registro

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado. Hable con su profesional sanitario si tiene alguna duda.

Otros medicamentos y Elaprase

No se conocen interacciones de este medicamento con otros medicamentos.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Elaprase contiene sodio

Este medicamento contiene 11,1 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale a un 0,6 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Elaprase

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Este medicamento se le administrará bajo la supervisión de un médico o enfermero con experiencia en el tratamiento del síndrome de Hunter u otros trastornos metabólicos hereditarios.

La dosis recomendada es una perfusión de 0,5 mg (medio miligramo) por cada kilogramo que usted pese.

Elaprased tiene que ser diluido en una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión antes de utilizarse. Después de la dilución, este medicamento se administra a través de una vena (por goteo). La perfusión normalmente dura entre 1 a 3 horas, y se le administrará cada semana.

Uso en niños y adolescentes

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

Si usa más Elaprased del que debería

Consulte con su médico en caso de sobredosis de este medicamento.

Si olvidó usar Elaprased

Si ha olvidado una perfusión de Elaprased, póngase en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados, y relacionados con la perfusión; no obstante, ciertos efectos adversos pueden ser graves. Con el paso del tiempo disminuye la cantidad de estas reacciones asociadas con la perfusión.

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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Enrojecimiento facial
- Falta de aire, respiración sibilante
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos, deposiciones frecuentes y/o blandas
- Dolor de pecho
- Urticaria, erupción, picor, enrojecimiento de la piel
- Fiebre
- Reacción relacionada con la perfusión (ver la sección titulada “Advertencias y precauciones”)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Mareo, temblores
- Aceleración de los latidos del corazón, frecuencia cardiaca irregular, piel azulada
- Aumento de la presión arterial, disminución de la presión arterial
- Dificultad para respirar, tos, bajos niveles de oxígeno en la sangre
- Inflamación de la lengua, indigestión
- Dolor articular
- Inflamación en el sitio de administración, inflamación de las extremidades, inflamación facial

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- Respiración acelerada

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Reacciones alérgicas graves

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Elaprase

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

No congelar

No utilice este medicamento si observa decoloración o la presencia de partículas extrañas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Elaprase

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

Cada vial de Elaprase 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, heptahidratado, fosfato de sodio monobásico, monohidratado y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento es un concentrado para solución para perfusión. Se suministra en un vial de vidrio en forma de solución incolora, de transparente a ligeramente opalescente.

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

Elaprase se suministra en tamaños de 1, 4 y 10 viales por envase. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanda

Responsable de la fabricación

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanda

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

1. Calcule la dosis total por administrar y la cantidad necesaria de viales de Elaprase.
2. Diluya el volumen total requerido de Elaprase concentrado para solución para perfusión en 100 ml de solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Se recomienda administrar el volumen total de la perfusión utilizando un filtro en línea de 0,2 µm. Se deben tomar precauciones para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas, ya que Elaprase no contiene conservantes ni agentes bacteriostáticos; deberá observarse una técnica aséptica. Una vez diluida, la solución debe mezclarse suavemente, pero sin agitar.
3. Deberá comprobarse visualmente que la solución no contenga partículas ni presente decoloración antes de la administración. No debe agitarse.
4. Se recomienda iniciar la administración lo antes posible. Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución diluida durante 8 horas a 25°C.
5. No se debe perfundir Elaprase en forma concomitante en la misma línea intravenosa con otros medicamentos.
6. Para un solo uso. La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.