

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

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 6.5.

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 6.5.

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 anafilactoide/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

| Sistema de clasificación de órganos | En Elaprase. 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 correo electrónico: ae.brasam@takeda.com.

4.9 Sobredosis

La información relativa a la sobredosis con Elapraxe 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 Elaprase 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 Elaprase 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 la 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 ala 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 6.5.

6.3 Período de validez

Consumir antes de su fecha de expira.

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 entre 2°C y 8°C. No congelar

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

6.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial de Elaprase es para un único uso, y contiene 6 mg de idursulfasa en 3 ml de Concentrado para solución para perfusión. Elaprase 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. Elaprase 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 el Concentrado para solución para perfusión de los viales si está decolorada o se observan partículas. La solución no debe agitarse.
- Se debe retirar el volumen calculado de Elaprase del número de viales adecuado.
- El volumen total requerido de Elaprase 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 Elaprase 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.

FECHA DE LA REVISIÓN: Agosto 2020