

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Elaprase 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 6 mg идурсулфаза (idursulfase). Един ml съдържа 2 mg идурсулфаза*.

Помощно вещество с известно действие

Един флакон съдържа 0,482 mmol натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

* идурсулфаза се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология в непрекъсната човешка клетъчна линия.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).
Бистър до леко опалесциращ безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Elaprase е показан за продължително лечение на пациенти със синдром на Hunter (Мукополизахаридоза, тип II, МПЗ II).

Проведените клинични изпитвания не са включвали хетерозиготни жени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Това лечение трябва да се наблюдава от лекар или от друг медицински специалист с опит в лечението на пациенти със заболяването МПЗ II или други наследствени метаболитни нарушения.

Дозировка

Прилаганата доза Elaprase е 0,5 mg/kg телесно тегло веднъж седмично чрез интравенозна инфузия с продължителност 3 часа, която може да бъде редуцирана постепенно до 1 час, ако не се наблюдават свързани с инфузията реакции (вж. точка 4.4).

За указания за употреба, вижте точка 6.6.

При пациентите, приемали лечението в клиниката в продължение на няколко месеца и които понасят инфузиите добре, може да се обмисли инфузирането да става в домашни условия. Инфузиите в домашни условия трябва да се извършват под наблюдението на лекар или друг медицински специалист.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Липсва клиничен опит при пациенти, по-възрастни от 65 години.

Пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания

Липсва клиничен опит при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Дозата при деца и юноши е същата като при възрастни – 0,5 mg/kg телесно тегло седмично.

Начин на приложение

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Тежка или животозастрашаваща свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, ако свръхчувствителността не може да бъде контролирана.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции, свързани с инфузията

Подложени на терапия с идурсулфаза пациенти могат да развият свързани с инфузията реакции (вж. точка 4.8). Най-честите, свързани с инфузията реакции по време на клиничните изпитвания включват кожни реакции (обрив, пруритус, уртикария), пирексия, главоболие, хипертония и зачервяване. Свързаните с инфузията реакции са лекувани или облекчавани чрез намаляване на скоростта на инфузията, нейното прекъсване или с помощта на лекарствени продукти като антихистаминови средства, антипиретици, ниски дози кортикостероиди (преднизон и метилпреднизолон) или бета-агонист под формата на аерозол. Прекратяване на лечението поради реакция към инфузията не се е наложило при нито един пациент в хода на клиничните проучвания.

Инфузията трябва да се прилага със специално внимание при пациенти със съществуващо тежко заболяване на дихателните пътища. Такива пациенти трябва да бъдат проследявани внимателно и инфузията трябва да се прави в подходяща клинична обстановка. Контролът на състоянието и лечението на такива пациенти трябва да се извършват с повишено внимание чрез ограничаване или прецизен мониторинг на използването на антихистаминни и други седативни лекарствени средства. В някои случаи може да се наложи прилагане на положително налягане в дихателните пътища.

Трябва да се обсъди отлагане на инфузията при пациенти с остро фебрилно респираторно заболяване. Пациенти на кислородна терапия трябва да имат на разположение съответното устройство за това лечение в готовност за употреба, в случай че развият свързана с инфузията реакция.

Анафилактоидни/анафилактични реакции

При някои пациенти, лекувани с идурсулфаза, до няколко години след начало на лечението са наблюдавани анафилактоидни/анафилактични реакции с потенциал да прераснат в животозастрашаващи. Късно проявяващи се симптоми и признаци на анафилактоидни/анафилактични реакции са наблюдавани в продължение на до 24 часа след първоначалната реакция. Ако се прояви анафилактоидна/анафилактична реакция, инфузията трябва да бъде незабавно прекратена и да се започне съответно лечение и наблюдение. Трябва да се спазват действащите медицински стандарти за спешно лечение. Пациентите, получили тежки или неподдаващи се на лечение анафилактоидни/анафилактични реакции, могат да изискват продължително клинично проследяване. Пациенти, които са получили анафилактоидни/анафилактични реакции, трябва да се лекуват с повишено внимание при

повторно приложение на идурсулфаза, като по време на инфузиите трябва да са налице подходящо обучен персонал и апаратура за спешна реанимация (включително епинефрин). Тежка или потенциално животозастрашаваща свръхчувствителност е противопоказание за повторно прилагане, ако свръхчувствителността не може да бъде контролирана (вж. точка 4.3).

Пациенти с генотип с пълна делеция/голямо пренареждане

В отговор на експозицията на идурсулфаза при педиатрични пациенти с генотип с пълна делеция/голямо пренареждане съществува голяма вероятност от образуване на антитела, включително неутрализиращи антитела. При пациенти с този генотип съществува по-голяма вероятност от развитие на нежелани реакции, свързани с инфузията, и те са склонни да показват слаб отговор, както е оценено от намаляването на отделените глюкозаминогликани в урината, размера на черния дроб и обема на далака в сравнение с пациентите с миссенс мутация в генотипа. Решението за лечение на пациентите трябва да се взема на индивидуална основа (вж. точка 4.8).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 0,482 mmol натрий (или 11,1 mg) на флакон. Това е еквивалентно на 0,6% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията на идурсулфаза с лекарствени продукти.

На базата на метаболизма на идурсулфаза в клетъчните лизозоми той не би трябвало да влиза във взаимодействия, медирано от цитохром P450.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на идурсулфаза при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на идурсулфаза по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали идурсулфаза се екскретира в кърмата. Наличните данни при животни показват екскреция на идурсулфаза в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с идурсулфаза, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са установени ефекти върху мъжкия фертилитет в проучвания на репродуктивните функции върху плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Идурсулфаза не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Почти всички нежелани реакции, съобщени за 32-мата пациенти, лекувани с 0,5 mg/kg идурсулфаза седмично в 52-седмичното плацебо контролирано проучване ТКТ024 фаза II/III, са леки до умерено тежки. Най-чести са свързаните с инфузията реакции, като 202 от тях са съобщени за 22 от 32-мата пациенти след прилагане на общо 1 580 инфузии. При групата на лечение с плацебо са съобщени 128 свързани с инфузията реакции при 21 от 32-мата пациенти след прилагане на общо 1 612 инфузии. Тъй като по време на която и да е отделна инфузия може да се е появила повече от една реакция, свързана с инфузията, е вероятно горните данни да водят до завишена оценка на реалната честота на реакциите към инфузията. По същност и степен на тежест съответните реакции в групата на плацебо са подобни на тези в третираната група. Най-честите от тези, свързани с инфузията, реакции включват кожни реакции (обрив, пруритус, уртикария и еритема), пирексия, зачервяване, хрипове, диспнея, главоболие, повръщане, коремна болка, гаденеи болки в гръдния кош. При лечение без прекъсване честотата на свързаните с инфузията реакции намалява във времето.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени в таблица 1, като информацията е представена по системно-органични класове и честота. Честотата е представена като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) или нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). Появяването на дадена нежелана реакция при отделен пациент се дефинира като честа с оглед на броя лекувани пациенти. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността. Нежеланите реакции, съобщени само през постмаркетинговия период, също са включени в таблицата с категория на честота „с неизвестна честота“ (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит при пациенти, лекувани с Elaprase.

Системо-органични класове	Нежелана реакция (предпочитан термин)			
	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				
				Анафилактоидна/анафилаклична реакция
Нарушения на нервната система				
	Главоболие	Замаяност, тремор		
Сърдечни нарушения				
		Цианоза, аритмия, тахикардия		
Съдови нарушения				
	Зачервяване	Хипертония, хипотония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
	Хриптене, диспнея	Хипоксия, бронхоспазъм, кашлица	Тахипнея	
Стомашно-чревни нарушения				
	Коремна болка, гадене, диария, повръщане	Оток на езика, диспепсия		

Системо- органи класове	Нежелана реакция (предпочитан термин)			
	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Уртикария, обрив, пруритус, еритема			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
		Артралгия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Пирексия, гърдна болка	Оток на мястото на приложение, оток на лицето, периферен оток		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				
	Свързана с инфузията реакция			

Описание на избрани нежелани реакции

Като цяло, сериозни нежелани реакции в рамките на клиничните проучвания са съобщени при общо 5 пациенти, получавали доза от 0,5 mg/kg седмично или през седмица. При четирима от тях в хода на една или няколко инфузии е наблюдаван пристъп на хипоксия, който е наложил кислородна терапия при 3-ма с тежко съществуващо обструктивно заболяване на дихателните пътища (2-ма със съществуваща трахеостомия). Най-тежкият пристъп е наблюдаван при пациент с фебрилно респираторно заболяване и е свързан с хипоксия по време на инфузията, довела до кратък гърч. При четвъртия пациент със съществуващо респираторно заболяване с по-малка степен на тежест настъпва спонтанно отзвучаване на пристъпа малко след прекъсване на инфузията. Посочените събития не са рецидивирали при последващите инфузии след намаляване на скоростта на инфузията и преинфузионно приложение на лекарствени средства, обикновено ниски дози стероиди, антихистаминов продукт и бета-агонист под формата на аерозол. При петия пациент, със съществуваща кардиопатия, по време на проучването са диагностицирани камерна екстрасистолия и белодробна емболия.

Има постмаркетингови съобщения за анафилактоидни/анафилактични реакции (вж. точка 4.4).

При пациентите с генотип пълна делеция/голямо пренареждане има по-голяма вероятност от развитие на нежелани събития, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

Имуногенност

В рамките на 4 клинични проучвания (ТКТ008, ТКТ018, ТКТ024 и ТКТ024ЕХТ) 53/107 пациенти (50%) развиват в определен момент анти-идурсулфаза IgG антители. Общото съотношение на неутрализиращите антители е 26/107 пациенти (24%).

В post-hoc анализа на имуногенността на данни от проучвания ТКТ024/024ЕХТ, 51% (32/63) от пациентите, лекувани с идурсулфаза 0,5 mg/kg седмично, имат поне 1 кръвна проба, която е положителна при изследване за антители срещу идурсулфаза, а 37% (23/63) са положителни при изследване за антители при най-малко три последователни посещения от проучването. Двадесет и един процента (13/63) са положителни при изследване за неутрализиращи антители поне веднъж и 13% (8/63) са положителни при изследване за неутрализиращи антители при най-малко три последователни посещения от проучването.

Клинично проучване HGT-ELA-038 оценява имуногенността при деца на възраст от 16 месеца до 7,5 години. По време на 53-седмичното проучване 67,9% (19 от 28) от пациентите имат най-малко една кръвна проба, която е положителна при изследване за антители срещу идурсулфаза,

и 57,1% (16 от 28) са положителни при изследване за антитела при най-малко три последователни посещения от проучването. Петдесет и четири процента от пациентите са положителни при изследване за неутрализиращи антитела при най-малко едно посещение и половината от пациентите са положителни при изследване за неутрализиращи антитела при най-малко три последователни посещения от проучването.

Всички пациенти с генотип с пълна делеция/голямо пренареждане образуват антитела и по-голямата част от тях (7/8) също са с положителен резултат при най-малко три последователни изследвания за неутрализиращи антитела. Всички пациенти с генотип с фреймшифт мутация/мутация на мястото на сплайсинга образуват антитела и 4/6 от тях също са с положителен резултат за наличие на неутрализиращи антитела най-малко при три последователни посещения в рамките на проучването. Пациенти с антитяло-негативен статус са открити изключително в групата генотипи с миссенс мутации (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Нежеланите реакции, съобщавани при педиатричната популация, като цяло са сходни с тези, наблюдавани при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Има ограничена информация относно предозирането на Elaprase. Данните сочат, че някои пациенти могат да получат анафилактична реакция поради предозиране (вж. точки 4.3 и 4.4)

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти повлияващи храносмилателната система и метаболизма – ензими, АТС код: A16AB09.

Механизъм на действие

Синдромът на Hunter е X-свързана болест, причинена от инсуфициентни нива на лизозомния ензим идуронат-2-сулфатаза. Идуронат-2-сулфатазата катаболизира глюкозаминогликаните (ГАГ) дерматан сулфат и хепаран сулфат чрез отцепване на свързаните с олигозахаридите сулфатни части. Поради липсата или недостига на ензима идуронат-2-сулфатаза при пациенти със синдром на Hunter в клетките прогресивно се кумулират глюкозаминогликани, което води до клетъчно набъбване, органомегалия, тъканна деструкция и органно-системна дисфункция.

Идурсулфаза представлява пречистена форма на лизозомния ензим идуронат-2-сулфатаза и се произвежда в човешка клетъчна линия, като осигурява профил на гликозилиране при човека, който е аналогичен на този при естествено срещащия се ензим без патологични отклонения. Идурсулфаза се секретира като гликопротеин, състоящ се от 525 аминокиселини и съдържа 8 N-свързани места на гликозилиране, които са заети от комплексни, хибридни и с високо съдържание на маноза олигозахаридни вериги. Идурсулфаза има молекулно тегло от приблизително 76 kD.

Лечението на пациенти със синдрома на Hunter с интравенозно прилагане на идурсулфаза осигурява екзогенни количества от ензима за поемане от клетъчните лизозоми. Манозо-6-фосфатните (М6Р) остатъци върху олигозахаридните вериги позволяват специфично свързване

на ензима с М6Р рецепторите върху клетъчната повърхност, което води до навлизане на ензима в клетката (клетъчна интернализация), насочването му към вътреклетъчните лизозоми и последващ катаболизъм на натрупаните ГАГ.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на Elaprase е доказана в три клинични проучвания: две рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания (ТКТ008 и ТКТ024) при възрастни и деца на възраст над 5 години и едно открито проучване на безопасността (HGT-ELA-038) при деца на възраст между 16 месеца и 7,5 години.

В двете рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания са включени 108 пациенти-мъже със синдром на Hunter и широка гама от симптоми, като 106 са продължили лечението в две открити проучвания, продължение на основното.

Проучване ТКТ024

В 52-седмично рандомизирано двойно сляпо плацебо-контролирано клинично проучване 96 пациенти на възраст от 5 г. до 31 г. са лекувани с Elaprase 0,5 mg/kg седмично (n=32) или 0,5 mg/kg през седмица (n=32), или плацебо (n=32). Проучването включва пациенти с документирана недостатъчна активност на идуронат-2-фосфатазата, прогнозиран в проценти форсиран витален капацитет (FVC) <80% и степен на тежест на болестта в широк спектър.

Първичната крайна точка за ефикасност е двукомпонентен съставен резултат, базиращ се на сумата от ранговете на промяната от базисната стойност до края на проучването, на разстоянието, което пациентът преминава с ходене за 6 мин. (6-минутен тест с ходене или 6MWT) като мярка за издръжливост и % прогнозиран форсиран витален капацитет (FVC) като мярка на белодробната функция. Крайната точка се различава сигнификантно в сравнение с групата на плацебо при пациентите, получаващи ежеседмично лечение (p=0,0049).

Извършени са анализи на допълнителните клинични ползи по отделни компоненти на съставния резултат от първичната крайна точка – промяна на FVC като абсолютна стойност, промяна на нивата на ГАГ в урината, обеми на черния дроб и слезката, измерване на форсирания експираторен обем за 1 сек. (FEV₁) и промяна на левокамерната маса (LVM). Резултатите са представени в Таблица 2.

Таблица 2. Резултати от основно клинично проучване с доза 0,5 mg/kg седмично (проучване ТКТ024).

Крайна точка	52-седмично лечение по 0,5 mg/kg седмично			
	Маргинално претеглена (регистрирана пределна стойност) Средна стойност (стандартна грешка)		Средна разлика между лекуваните в сравнение с тези на плацебо (стандартна грешка)	Р-стойност (В сравнение с плацебо)
	Идурсулфаза	Плацебо		
Съставен (6MWT и %FVC)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6MWT (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
% прогнозиран FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC обем като абсолютна стойност (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Нива на ГАГ в урината (µg GAG/mg креатинин)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% промяна на чернодробния обем	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% промяна на обема на слезката	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Общо 11 от 31 (36%) пациенти в групата на ежеседмично лечение срещу 5 от 31 (16%) пациенти в групата на плацебо демонстрират увеличение на FEV₁ от поне 0,2 l в или преди края на проучването, което показва зависимо от дозата подобрене на обструкцията на дихателните пътища. В края на проучването пациентите в групата на ежеседмично лечение демонстрират клинично значимо средно подобрене на FEV₁ от 15%.

Нивата на ГАГ в урината се нормализират до под горната граница на нормалните стойности (дефинирана като 126,6 µg ГАГ/mg креатинин) при 50% от пациентите на ежеседмично лечение.

80% (20 пациенти) от 25-те пациенти с патологично увеличен черен дроб при базисния преглед в групата на ежеседмично лечение показват редукция на чернодробния обем до границите на нормата в края на проучването.

Трима от 9-те пациенти с патологично увеличена слезка при базисния преглед в групата на ежеседмично лечение показват нормализиране на обема на слезката в края на проучването. При базисния преглед приблизително половината от пациентите в групата на ежеседмично лечение (15 от 32; 47%) показват левокамерна хипертрофия, определена като индекс на левокамерната маса (LVM) >103 g/m². В края на проучването стойностите на LVM се нормализират при 6 (40%) от тях.

При продължение на това проучване (ТКТ024ЕХТ) всички пациенти приемат идурсулфаза ежеседмично в продължение на до 3,2 години.

При пациентите, които при проучване ТКТ024 първоначално са рандомизирани към ежеседмично прилагане на идурсулфаза, средното максимално подобрене в изминатото за шест минути разстояние настъпва на месец 20, а средният процент на прогнозирания FVC е най-висок на месец 16.

При всички пациенти, статистически значимо средно увеличение спрямо изходното ниво на лечението (за пациентите на идурсулфаза при ТКТ024 изходно ниво е ТКТ024, а за пациентите на плацебо при ТКТ024 – седмица 53) се наблюдава при изминатото разстояние при 6MWT в повечето изследвани времеви точки, като значимите средни и процентни увеличения варират от съответно 13,7 m до 41,5 m (максимум на месец 20) и от 6,4% до 13,3% (максимум на месец 24). В повечето изследвани времеви точки, при пациентите в първоначалната група на ежеседмично лечение от проучване ТКТ024 се наблюдава подобрене в изминатото разстояние в по-голяма степен, отколкото при пациентите в останалите две групи на лечение.

При всички пациенти средният процент на прогнозирания FVC значимо се повишава на месец 16, въпреки че към месец 36 е сходен с изходния. Пациентите с най-тежко белодробно увреждане на изходно ниво (измерено посредством процента на прогнозирания FVC) като цяло демонстрират най-малко подобрене.

Статистически значими увеличения в абсолютния обем FVC спрямо изходното ниво на лечението се наблюдават при повечето прегледи за всички групи на лечение и за всяка от предишните групи на лечение от проучване ТКТ024. Средните промени варират от 0,07 l до 0,31 l, а процентът е в диапазона от 6,3% до 25,5% (максимум на месец 30). За всяка от времевите точки, средните и процентни изменения спрямо изходното ниво на лечението са най-големи в групата пациенти на ежеседмично прилагане от проучване ТКТ024.

На последния преглед, 21 от 31 пациенти от групата на ежеседмично прилагане, 24 от 32 от групата на прилагане през седмица и 18 от 31 пациенти от групата на плацебо, всички от проучване ТКТ024, имат крайни нормализирани нива на ГАГ в урината, които са под горната граница на нормата. Промените в нивата на ГАГ в урината са най-ранните признаци на клинично подобрене при лечението с идурсулфаза, като най-големите им понижения се наблюдават през първите четири месеца от лечението при всички групи на лечение. Промените

от месец 4 до месец 36 са малки. Колкото по-високи са нивата на ГАГ в урината на изходно ниво, толкова по-голямо е понижението им при лечението с идурсулфаза.

Намаленията в размера на черния дроб и далака, наблюдавани в края на проучване ТКТ024 (седмица 53), се запазват при всички пациенти по време на продължението на проучването (ТКТ024ЕХТ), независимо от предишното лечение, към което са били причислени. Към месец 24 размерът на черния дроб се нормализира при 73% (52 от 71) от пациентите с хепатомегалия на изходно ниво. Освен това, към месец 8 средният размер на черния дроб намалява до почти максимално възможното при всички вече лекувани пациенти, като на месец 36 се наблюдава леко увеличение. Намаление в средния размер на черния дроб се наблюдават независимо от възрастта, тежестта на заболяването, наличието на IgG антитела или на неутрализиращи антитела. Към месец 12 и месец 24 размерът на далака се нормализира при 9,7% от пациентите със спленомегалия от групата на ежеседмично прилагане при проучване ТКТ024.

Средният индекс на масата на лявата сърдечна камера (LVMI) остава постоянен за 36 месеца лечение с идурсулфаза във всяка от групите на лечение при проучване ТКТ024.

В post-hoc анализ на имуногенността при проучвания ТКТ024 и ТКТ024ЕХТ (вж. точка 4.8) е доказано, че пациентите имат или миссенс мутация, или фреймшифт/нонсенс мутация. След 105 седмици с експозиция на идурсулфаза нито статусът на антителата, нито генотипът са оказали влияние върху намаляването на размера на черния дроб и на далака или върху разстоянието, изминато при 6-минутния тест с ходене или на измерванията от форсирания витален капацитет. Пациентите, които са положителни при изследване за антитела, показват по-малко намаление на глюкозаминогликани в урината, отколкото пациентите, които са отрицателни за антитела. Не са установени по-дългосрочните ефекти на образуване на антитела върху клиничните резултати.

Проучване HGT-ELA-038

Това е открито, многоцентрово проучване с едно рамо на инфузии на идурсулфаза при пациенти от мъжки пол със синдром на Hunter на възраст между 16 месеца и 7,5 години.

Резултатът от лечението с идурсулфаза е до 60% намаление на диурезата на глюкозаминогликаните и намаляване на размера на черния дроб и далака: резултатите са сравними с тези от проучване ТКТ024. Намаленията са видими от седмица 18 и се поддържат до седмица 53. Пациенти, при които се установява висок титър на антитела, показват по-слаб отговор към идурсулфаза, оценен чрез отделените глюкозаминогликани в урината и чрез размера на черния дроб и далака.

Анализи на генотипите на пациентите в проучване HGT-ELA-038

Пациентите са класифицирани в следните групи: миссенс мутации (13), пълна делеция/голямо пренареждане (8) и фреймшифт мутации/мутации на мястото на сплайсинга (5). Един пациент не е класифициран/не може да бъде класифициран.

Генотипът с пълна делеция/голямо пренареждане най-често се свързва с образуване на антитела и неутрализиращи антитела към идурсулфаза във висок титър и вероятността да се демонстрира слаб отговор към лекарствения продукт е най-голяма. Въз основа на антитяло-отговора или на генотипа обаче не е възможно да се предвиди точно индивидуалният клиничен резултат.

Липсват клинични данни, показващи полза за неврологичните прояви на това разстройство.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Идурсулфаза се усвоява чрез селективни рецептор-медиран механизми, включващи свързване с манозо-6-фосфатните рецептори. След клетъчната интернализация се локализира в рамките на клетъчните лизозоми, като по този начин се ограничава разпределението на протеина. Разграждането на идурсулфаза се извършва чрез по принцип добре проучените механизми на белтъчна хидролиза, като в резултат се получават малки пептиди и аминокиселини и, следователно, не се очаква увреждане на бъбречната или чернодробната функция да повлияе на фармакокинетиката на идурсулфаза.

Фармакокинетичните параметри, измерени по време на първата инфузия на седмица 1 от проучвания ТКТ024 (рамо 0,5 mg/kg седмично) и HGT-ELA-038, са показани в таблица 3 и таблица 4 по-долу, съответно като функция от възрастта и телесното тегло.

Таблица 3. Фармакокинетични параметри на седмица 1 като функция от възрастта при проучвания ТКТ024 и HGT-ELA-038

	Проучване			
	HGT-ELA-038	ТКТ024		
Възраст (години)	1,4 до 7,5 (n=27)	5 до 11 (n=11)	12 до 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C _{max} (µg/ml) Средно ± SD	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
AUC _{0-∞} (min*µg/ml) Средно ± SD	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (ml/min/kg) Средно ± SD	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (ml/kg) Средно ± SD	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Пациентите в проучванията ТКТ024 и HGT-ELA-038 са стратифицирани и в пет тегловни категории, както е показано в следващата таблица:

Таблица 4. Фармакокинетични параметри на седмица 1 като функция от телесното тегло в проучвания ТКТ024 и HGT-ELA-038

Тегло (kg)	<20 (n=17)	≥ 20 и < 30 (n=18)	≥ 30 и < 40 (n=9)	≥ 40 и < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{max} (µg/ml) Средно ± SD	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) Средно ± SD	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

По-голям обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) е наблюдаван в групите с най-ниско тегло.

Като цяло не е имало очевидна тенденция нито при системната експозиция, нито при скоростта на клирънс на идурсулфаза по отношение на възрастта или телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно прилагане, токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието, както и за мъжкия фертилитет.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Проучванията при животни показват екскреция на идурсулфаза в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 20
Натриев хлорид
Двуосновен натриев фосфат хептахидрат
Едноосновен натриев фосфат монохидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години
Демонстрирана е химична и физична стабилност след отваряне на опаковката с продължителност 8 часа при 25°C.

След разреждане

От гледна точка на микробиологичната безопасност продуктът трябва да се употреби веднага след разреждането. Ако не се употреби веднага, потребителят носи отговорност за срока на съхранение след първо отваряне на опаковката и за условията преди неговата употреба, като те не трябва да бъдат по-продължителни от 24 часа при 2 до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).
Да не се замразява.
За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 5 ml (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с покритие от съдържаща флуор смола), с обкатка и синьо отчупващо се капаче. Един флакон съдържа 3 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Опаковки по 1, 4 и 10 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон с Elaprase е предназначен само за еднократна употреба и съдържа 6 mg идурсулфаза в 3 ml разтвор. Elaprase е предназначен за интравенозна инфузия и трябва да бъде разреждан с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) преди употреба. Препоръчително е общият обем на инфузията да се приложи, като се използва вграден филтър с размер на порите 0,2 µm. Elaprase не трябва да се влива с други лекарствени продукти в инфузионната система.

- Броят на флаконите, подлежащи на разреждане, трябва да се определи на базата на индивидуалното тегло на пациента и препоръчаната доза от 0,5 mg/kg.
- Разтворът във флаконите не трябва да се използва, ако е с променен цвят или съдържа видими частици. Разтворът не трябва да се разклаща.
- Изчисленият обем Elaprase трябва да се изтегли от съответния брой флакони.
- Общият необходим обем Elaprase трябва да се разреди със 100 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Трябва да се полагат грижи за осигуряване на стерилността на приготвяните разтвори, тъй като Elaprase не съдържа никакви консерванти или бактериостатични агенти; трябва да се спазва асептична техника. След разреждане разтворът трябва да се разбърка внимателно, но да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Ирландия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/365/001-003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 януари 2007 г.

Дата на последно подновяване: 9 септември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Shire (TK3)
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
САЩ

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
САЩ

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР,

представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
Конкретно задължение 1 – Преглед на Резултатите за синдрома на Hunter (HOS): наличните данни и актуализации ще бъдат осигурени в рамките на годишните преоценки.	31 март всяка година
Конкретно задължение 5 – Да оцени следните дългосрочни клинични крайни точки предимно чрез HOS. Тези данни ще бъдат преоценявани ежегодно, а резултатите съобщавани и обсъждани в рамките на годишните преоценки. - Дългосрочна ценка на белодробната заболяемост (например честота на инфекции, състояние на белодробната функция) и смъртност - Дългосрочна ценка на сърдечно-съдова заболяемост (например честота на събития и ехокардиографски данни, където има такива) и смъртност - Дългосрочна оценка на характера на екскреция на глюкозаминогликан (GAG) в урината - Дългосрочна ценка на нивата на антителата, изотипа и корелация с други терапевтични параметри	31 март всяка година

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Elaprase 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
идурсулфаза

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 6 mg идурсулфаза. Един ml съдържа 2 mg идурсулфаза.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Полисорбат 20
Натриев хлорид
Двуосновен натриев фосфат хептахидрат
Едноосновен натриев фосфат монохидрат
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Да не се замразява

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Elaprase 2 mg/ml стерилен концентрат
идурсулфаза
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6 mg/3 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник
Да не се замразява

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Elaprase 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор идурсулфаза (idursulfase)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Elaprase и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Elaprase
3. Как да използвате Elaprase
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Elaprase
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Elaprase и за какво се използва

Elaprase се използва като ензимна заместваща терапия за лечение на деца и възрастни със синдрома на Хънтър (Мукополизахаридоза, тип II), когато нивото на ензима идуронат-2-сулфатаза в организма е по-ниско от нормалното, като помага да се подобрят симптомите на заболяването. Ако страдате от синдрома на Хънтър, един въглехидрат, наречен глюкозаминогликан, който нормално се разгражда от организма, не се разгражда и бавно се натрупва в различни клетки на организма. Това нарушава нормалното им функциониране и така причинява проблеми в различни органи в организма, което може да доведе до разрушаване на тъкани и неправилно функциониране на органи и органа недостатъчност. Обикновено органите, в които се натрупва гликозаминогликан, са слезката, черния дроб, белите дробове, сърцето и съединителната тъкан. При някои пациенти гликозаминогликан се натрупва и в мозъка. Elaprase съдържа активно вещество, наречено идурсулфаза, което действа като заместител на ензима, който е в ниско количество, и така разгражда този въглехидрат в засегнатите клетки.

Ензимозаместващата терапия обикновено се прилага като продължително лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Elaprase

Не използвайте Elaprase

ако сте имали тежки или потенциално животозастрашаващи реакции от алергичен тип към идуресулфаза или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б) и те не могат да бъдат контролирани с подходящо лечение.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате това лекарство.

Когато Ви лекуват с Elaprase можете да получите нежелани реакции по време на или след дадена инфузия (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”). Най-честите симптоми са сърбеж, обрив, уртикария, температура, главоболие, повишено кръвно налягане и зачервяване на лицето (руменина). Независимо от появата на тези симптоми, в повечето случаи приложението на това лекарство може да продължи. Ако в периода след въвеждане на това лекарство получите алергична нежелана реакция, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Могат да Ви бъдат предписани допълнителни лекарства, като антихистамини и кортикостероиди, за лечение или предотвратяване на реакции от алергичен тип.

Ако се появят тежки алергични реакции, Вашият лекар незабавно ще спре инфузията и ще започне да Ви прилага подходящо лечение. Може да се наложи да останете в болница.

Видът на Вашия генотип (генетичен състав на всички активни гени в човешките клетки, който определя специфичните, индивидуални характеристики на човека) може да повлияе на терапевтичния отговор на това лекарство, а също така и на риска от образуване на антитела и развитие на нежелани реакции, свързани с инфузията. В отделни случаи може да се развият така наречените „неутрализиращи антитела”, които може да намалят действието на Elaprase и Вашия отговор към лечението. Не са проучени по-дългосрочните ефекти от формирането на антитела върху отговора към лечението. Моля консултирайте се с Вашия лекар за допълнителна информация.

Документиране

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват от Вашия медицински специалист. Говорете с Вашия медицински специалист, ако не сте сигурни.

Други лекарства и Elaprase

Няма известни взаимодействия на това лекарство с други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Elaprase съдържа натрий

Това лекарство съдържа 11,1 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 0,6% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате Elaprase

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Това лекарство ще Ви се приложи под наблюдение на лекар или медицинска сестра, който/която е запознат(а) с лечението на синдрома на Хънтър или други наследствени метаболитни нарушения.

Препоръчителната доза е инфузия на 0,5 mg (половин милиграм) на килограм от телесното Ви тегло.

Преди употреба Elaprase трябва да се разрежи с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). След разреждането това лекарство се въвежда по венозен път (капково със система). Обикновено инфузията е с продължителност от 1 до 3 часа и се извършва всяка седмица.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза при деца и юноши е същата както при възрастни.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Elaprase

Консултирайте се с Вашия лекар, ако получите повече от необходимата доза от това лекарство.

Ако сте пропуснали да използвате Elaprase

Моля, свържете се с Вашия лекар, ако сте пропуснали поредна инфузия на Elaprase.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани реакции са леки до умерени и са свързани с инфузията, но някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. С времето броят на тези свързани с инфузията реакции намалява.

Веднага информирайте Вашия лекар и незабавно потърсете спешна лекарска помощ, ако имате проблеми с дишането със или без посиняване на кожата.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

- Главоболие
- Зачервяване
- Задух, хрипове
- Коремна болка, гадене, повръщане, чести и/или редки изпражнения
- Болки в гръдния кош

- Уртикария, обрив, сърбеж, зачервяване на кожата
- Треска
- Свързана с инфузията реакция (вижте раздела, озаглавен „Предупреждения и предпазни мерки“)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души) са:

- Замаяност, тремор
- Ускорен пулс, неравномерен пулс, синкава кожа
- Повишено кръвно налягане, понижено кръвно налягане
- Затруднено дишане, кашлица, ниски нива на кислород в кръвта
- Оток на езика, нарушено храносмилане
- Ставни болки
- Оток на мястото на инфузията, отичане на крайниците, подуване на лицето

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души) са:

- Учестено дишане

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) са:

- Сериозни алергични реакции

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Elaprase

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C)

Да не се замразява

Не използвайте това лекарство, ако забележите обезцветяване или наличие на чужди частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Elaprase

Активното вещество е идурсулфаза, която представлява форма на ензима идуронат-2-сулфатаза в човешкия организъм. Идурсулфаза се произвежда чрез технология на генното инженерство в човешка клетъчна линия (тя включва въвеждането на генетична информация в човешките клетки в лабораторни условия, които след това ще произведат желаните продукти).

Един флакон Elaprase съдържа 6 mg идурсулфаза. Един ml съдържа 2 mg идурсулфаза.

Другите съставки са: полисорбат 20, натриев хлорид, двуосновен натриев фосфат хептахидрат, едноосновен натриев фосфат монохидрат, вода за инжекции.

Как изглежда Elargase и какво съдържа опаковката

Това лекарство представлява концентрат за инфузионен разтвор. Предлага се в стъклени флакони под формата на бистър до леко опалесциращ безцветен разтвор.

Един флакон съдържа 3 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Elargase се предлага в опаковки по 1, 4 и 10 флакона в опаковка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
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

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ 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 ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба и изхвърляне

1. Да се изчисли общата доза за приложение и броят на необходимите флакони с Elaprase.
2. Общият необходим обем Elaprase концентрат за инфузионен разтвор да се разрежда в 100 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Препоръчително е общият обем на инфузията да се приложи, като се използва вграден филтър с размер на порите 0,2 µm. Трябва да се полагат грижи за осигуряване на стерилността на приготвяните разтвори, тъй като Elaprase не съдържа никакви консерванти или бактериостатични вещества; трябва да се спазва асептична техника. След разреждане разтворът трябва да се разбърка внимателно, но да не се разклаща.
3. Преди прилагане разтворът трябва да се огледа за наличие на видими частици и обезцветяване. Да не се разклаща.
4. Препоръчва се инфузията да започне възможно най-скоро. След разреждането разтворът показва химична и физична стабилност в течение на 8 часа при 25°C, както е било демонстрирано.
5. При инфузия Elaprase да не се въвежда едновременно с други лекарствени продукти в една и съща интравенозна система.
6. Само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.