

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Elaprased 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 6 mg idursulfaze. Jedan ml sadrži 2 mg idursulfaze*.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 0,482 mmol natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

*idursulfaza se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK na kontinuiranoj liniji ljudskih stanica.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Elaprased je indiciran za dugotrajno liječenje bolesnika s Hunterovim sindromom (mukopolisaharidoza II, MPS II).

U kliničkim ispitivanjima nisu proučavane heterozigotne žene.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba nadzirati liječnik ili drugi zdravstveni radnik s iskustvom u liječenju bolesnika oboljelih od MPS II ili drugih nasljednih metaboličkih bolesti.

Doziranje

Elaprased se daje u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine jednom tjedno intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 3 sata, što se postupno može smanjivati na 1 sat ako se ne pojave reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Za upute za uporabu vidjeti dio 6.6.

Infuzija u kućnim uvjetima može se razmotriti kod bolesnika koji su lijek primali nekoliko mjeseci u bolnici na klinici i koji su dobro podnosili infuzije lijeka. Infuzije u kućnim uvjetima moraju biti pod nadzorom liječnika ili drugog zdravstvenog radnika.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nema kliničkih iskustava s bolesnicima starijim od 65 godina.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nema kliničkih iskustava u bolesnika s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Doza za djecu i adolescente je ista kao i za odrasle, 0,5 mg/kg tjelesne težine jednom tjedno.

Način primjene

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Teška ili po život opasna preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ako se preosjetljivost ne može kontrolirati.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika liječenih idursulfazom može doći do reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.8). Tijekom kliničkih ispitivanja najčešće reakcije povezane s infuzijom uključivale su kožne reakcije (osip, pruritus, urtikariju), pireksiju, glavobolju, hipertenziju i navale crvenila. Reakcije povezane s infuzijom liječene su ili ublažene sporijom primjenom infuzije, prekidom infuzije ili davanjem lijekova kao što su antihistaminici, antipiretici, kortikosteroidi u niskim dozama (prednizon i metilprednizolon) ili nebulizacijom beta-agonista. Ni jedan bolesnik nije prekinuo liječenje tijekom kliničkih ispitivanja zbog reakcije povezane s infuzijom.

Potreban je poseban oprez prilikom primjene infuzije bolesnicima s teškom predležecom bolešću dišnih putova. Te se bolesnike mora pažljivo promatrati i davati im infuziju u prikladnom kliničkom okruženju. Obvezan je oprez u zbrinjavanju i liječenju takvih bolesnika ograničavanjem ili pažljivim nadgledanjem uporabe antihistaminika i ostalih sedativnih lijekova. U pojedinim će slučajevima možda biti nužno uvođenje pozitivnog tlaka zraka.

Razmislite o odgodi infuzije kod bolesnika koji imaju akutnu febrilnu respiratornu bolest. Bolesnicima koji koriste dopunski kisik ovo liječenje uvijek mora biti dostupno tijekom infuzije u slučaju reakcije povezane s infuzijom.

Anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije

U nekoliko bolesnika liječenih idursulfazom do nekoliko godina nakon početka liječenja, uočena je pojava anafilaktoidnih/anafilaktičkih reakcija potencijalno opasnih po život. Simptomi koji se javljaju s odgodom i znakovi anafilaktoidnih/anafilaktičkih reakcija uočeni su čak 24 sata nakon početne reakcije. U slučaju anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije primjenu infuzije treba odmah prekinuti te je potrebno započeti odgovarajuće liječenje i promatranje. Obvezno je pratiti trenutačno važeće medicinske standarde za liječenje u hitnim slučajevima. Bolesnici s teškim ili refraktornim anafilaktoidnim/anafilaktičkim reakcijama možda će trebati produženi klinički nadzor. Posebnu pozornost treba obratiti tijekom ponovne primjene idursulfaze u bolesnika koji su doživjeli anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije, tijekom infuzije mora biti dostupno odgovarajuće izvježbano osoblje i oprema za reanimaciju u hitnom slučaju (uključujući epinefrin). Teška ili potencijalno po život opasna preosjetljivost je kontraindikacija za ponovnu primjenu lijeka, ako se preosjetljivost ne može kontrolirati (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s potpunom delecijom/velikim preslagivanjem u genotipu

Pedijatrijski bolesnici s potpunom delecijom/velikim preslagivanjem u genotipu imaju veliku vjerojatnost da će razviti protutijela, uključujući neutralizirajuća protutijela, kao odgovor na izloženost idursulfazi. Bolesnici s tim genotipom imaju višu vjerojatnost da će razviti nuspojave povezane s infuzijom i skloniji su pokazivanju slabog odgovora, što je procijenjeno smanjivanjem izlučivanja glikozaminoglikana u urinu, veličinom jetre i veličinom slezene u usporedbi s bolesnicima koji imaju

„missense“ mutaciju (mutacija krivog smisla). O liječenju bolesnika mora se odlučiti ovisno o pojedinačnim slučajevima (vidjeti dio 4.8.)

Natrij

Ovaj lijek sadrži 0,482 mmol (ili 11,1 mg) natrija po bočici, što odgovara 0,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Službena ispitivanja interakcija idursulfaze s drugim lijekovima nisu provedena.

Zbog metaboliziranja u staničnim lizosomima nije vjerojatno da će doći do interakcije idursulfaze s drugim lijekovima putem citokroma P450.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni idursulfaze u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu idursulfaze tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se idursulfaza u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja pokazuju da se idursulfaza izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja idursulfazom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu primijećeni učinci na mušku plodnost tijekom ispitivanja učinaka na reprodukciju na mužjacima štakora.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Idursulfaza ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Prijavljene nuspojave za 32 bolesnika liječena s 0,5 mg/kg idursulfaze jednom tjedno u placebom kontroliranom ispitivanju faze II/III, TKT024, u trajanju od 52 tjedna bile su uglavnom blage do umjerene težine. Najčešće su to bile reakcije povezane s infuzijom: 202 su bile prijavljene u 22 od 32 bolesnika nakon primjene ukupno 1580 infuzija. U placebo skupini bilo je prijavljeno 128 reakcija povezanih s infuzijom u 21 od 32 bolesnika nakon davanja ukupno 1612 infuzija. S obzirom da je tijekom bilo koje pojedinačne infuzije moglo doći do više od jedne reakcije, navedene brojke vjerojatno precjenjuju stvarnu incidenciju reakcija povezanih s infuzijom. Povezane reakcije u placebo skupini po prirodi i težini bile su slične onima u liječenoj skupini. Najčešće reakcije povezane s infuzijom uključivale su kožne reakcije (osip, pruritus, urtikariju i eritem), vrućicu, navale crvenila, piskanje pri disanju, dispneju, glavobolju, povraćanje, bol u abdomenu, mučninu i bol u prsnom košu. Učestalost reakcija povezanih s infuzijom smanjivala se tijekom vremena uz kontinuirano liječenje.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave na lijek navedene su u tablici 1 zajedno s podacima prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) ili manje česta ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Pojava nuspojava u pojedinog bolesnika definira se kao česta s obzirom na broj liječenih bolesnika. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane od najozbiljnije do najmanje ozbiljne. Nuspojave prijavljene samo nakon stavljanja lijeka u promet također su obuhvaćene u tablici, a njihova je učestalost označena kao „nepoznata“ (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih lijekom Elaprase.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava (preporučeni pojam)			
	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				
				Anafilaktoidna/ anafilaktička reakcija
Poremećaji živčanog sustava				
	Glavobolja	Omaglica, tremor		
Srčani poremećaji				
		Cijanoza, aritmija, tahikardija		
Krvožilni poremećaji				
	Navale crvenila	Hipertenzija, hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja				
	Piskanje pri disanju, dispneja	Hipoksija, bronhospazam, kašalj	Tahipneja	
Poremećaji probavnog sustava				
	Bol u abdomenu, mučnina, dijareja, povraćanje	Natečen jezik, dispepsija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
	Urtikarija, osip, pruritus, eritem			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
		Artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
	Vrućica, bol u prsnom košu	Oticanje na mjestu infuzije, edem lica, periferni edem		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije				
	Reakcije povezane s infuzijom			

Opis odabranih nuspojava

Ozbiljne nuspojave su u kliničkim ispitivanjima prijavljene kod ukupno 5 bolesnika koji su primali 0,5 mg/kg lijeka jednom tjedno ili svaki drugi tjedan. Četiri su bolesnika doživjela hipoksičnu epizodu tijekom jedne ili više infuzija, zbog čega je bilo potrebno liječenje kisikom 3 bolesnika s teškom predležecom bolešću dišnih putova (2 s već postojećom traheostomom). Najteža epizoda dogodila se bolesniku oboljelom od febrilne respiratorne bolesti i bila je povezana s hipoksijom tijekom infuzije, što je uzrokovalo kratkotrajni napadaj. Kod četvrtog bolesnika, koji je imao manje tešku predležecu bolest, spontani se oporavak dogodio nedugo nakon prekida infuzije. Ti se događaji nisu ponovili u sljedećim

infuzijama uz sporiju brzinu infuzije i uz davanje lijekova prije infuzije, obično niskih doza steroida, antihistaminika te nebulizacijom beta-agonista. Petom bolesniku, kod kojeg je već postojala kardiopatija, tijekom ispitivanja dijagnosticirani su preuranjeni ventrikularni kompleksi i plućna embolija.

Prijavljeni su slučajevi anafilaktoidnih/anafilaktičkih reakcija u izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika s potpunom delecijom/velikim preslagivanjem u genotipu veća je vjerojatnost da će se pojaviti nuspojave povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost

U četiri klinička ispitivanja (TKT008, TKT018, TKT024 i TKT024EXT) 53/107 bolesnika (50 %) u određenom su trenutku razvila anti-idursulfaza IgG protutijela. Ukupna stopa neutralizirajućih protutijela bila je 26/107 bolesnika (24 %).

U *post-hoc* analizi podatka o imunogenosti iz ispitivanja TKT024/024EXT, 51 % bolesnika (32/63) liječenih s 0,5 mg/kg idursulfaze tjedno imalo je najmanje 1 uzorak krvi pozitivan na protutijela na idursulfazu, a 37 % (23/63) ih je bilo pozitivno na protutijela u najmanje 3 uzastopna studijska posjeta. Dvadeset i jedan posto (13/63) bilo je pozitivno na neutralizirajuća protutijela najmanje jednom i 13 % (8/63) je bilo pozitivno na neutralizirajuća protutijela u najmanje 3 uzastopna studijska posjeta.

Kliničko ispitivanje HGT-ELA-038 ocjenjivalo je imunogenost u djece u dobi od 16 mjeseci do 7,5 godina. Tijekom 53-tjednog ispitivanja 67,9 % (19 od 28) svih bolesnika imali su najmanje jedan uzorak krvi pozitivan na protutijela na idursulfazu, a 57,1 % (16 od 28) bilo je pozitivno na protutijela u najmanje tri uzastopna studijska posjeta. Pedeset i četiri posto bolesnika bilo je pozitivno na neutralizirajuća protutijela najmanje jednom i polovica bolesnika bila je pozitivna na neutralizirajuća protutijela u najmanje tri uzastopna studijska posjeta.

Svi bolesnici s potpunom delecijom/velikim preslagivanjem u genotipu razvili su protutijela, a većina (7/8) ih je također bila pozitivna na neutralizirajuća protutijela u najmanje tri uzastopna posjeta. Svi bolesnici s „frameshift“/„splice site“ mutacijom u genotipu razvili su protutijela, a 4/6 je također bilo pozitivno na neutralizirajuća protutijela u najmanje tri uzastopna studijska posjeta. Bolesnici negativni na protutijela zabilježeni su isključivo u skupini s „missense“ mutacijom u genotipu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave prijavljene u pedijatrijskoj populaciji općenito su bile slične onima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Dostupne su ograničene informacije o predoziranju lijekom Elaprase. Postoje dokazi koji ukazuju da predoziranje u nekih bolesnika može izazvati anafilaktoidnu reakciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za probavni sustav i metabolizam – enzimi, ATK oznaka: A16AB09.

Mehanizam djelovanja

Hunterov sindrom je X-vezana bolest koju uzrokuju nedovoljne razine lizosomskog enzima iduronat-2-sulfataze. Funkcija iduronat-2-sulfataze je kataboliziranje glikozaminoglikana (GAG) dermatan sulfata i heparan sulfata cijepanjem sulfatnih skupina vezanih na oligosaharide. Zbog iduronat-2-sulfataza enzima koji nedostaje ili je defektan u bolesnika s Hunterovim sindromom, glikozaminoglikani se progresivno nakupljaju u stanicama što dovodi do povećanja stanica, organomegalije, uništenja tkiva i disfunkcije organskih sustava.

Idursulfaza je pročišćeni oblik lizosomskog enzima iduronat-2-sulfataze koji se proizvodi u liniji ljudskih stanica osiguravajući ljudski glikozilacijski profil, analogan enzimu koji se prirodno pojavljuje. Idursulfaza se izlučuje kao glikoprotein s 525 aminokiselina i sadrži 8 N-vezanih glikozilacijskih mjesta koja su zauzeta kompleksnim, hibridnim i visokomanoznim oligosaharidnim lancima. Idursulfaza ima molekularnu težinu od otprilike 76 kD.

Liječenje bolesnika s Hunterovim sindromom intravenskom primjenom idursulfaze osigurava egzogeni enzim za unos u stanične lizosome. Ostaci manoza-6-fosfata (M6P) na oligosaharidnim lancima omogućuju specifično vezanje enzima na M6P receptore na površini stanice, što dovodi do stanične internalizacije enzima ciljajući unutarstanične lizosome i naknadni katabolizam akumuliranog GAG-a.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka Elapraxe dokazana je u tri klinička ispitivanja: dva randomizirana, placebom kontrolirana klinička ispitivanja (TKT008 i TKT024) u odraslih i djece starije od 5 godina i jednom otvorenom ispitivanju sigurnosti (HGT-ELA-038) u djece u dobi između 16 mjeseci i 7,5 godina.

Ukupno je 108 muških bolesnika s Hunterovim sindromom sa širokim spektrom simptoma bilo uključeno u dva randomizirana, placebom kontrolirana klinička ispitivanja, 106 ih je nastavilo liječenje u dva otvorena nastavka kliničkih ispitivanja.

Ispitivanje TKT024

Tijekom randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja u trajanju 52 tjedna, 96 bolesnika između 5 i 31 godine starosti dobivala su Elapraxe 0,5 mg/kg jednom tjedno (n=32) ili 0,5 mg/kg svaki drugi tjedan (n=32), ili placebo (n=32). Ispitivanje je uključivalo bolesnike s dokumentiranom deficijencijom aktivnosti enzima iduronat-2-sulfataze, postotak predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) < 80 % i širokim spektrom težine bolesti.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bio je dvokomponentan kompozitni rezultat koji se temeljio na zbroju rangova promjene od početne vrijednosti na kraju ispitivanja u udaljenosti prehodanoj tokom šest minuta (6-minutni test hodanja ili 6MWT (engl. *6-minute walk test*)) kao mjera izdržljivosti i % predviđenog FVC-a kao mjere plućne funkcije. Ishod se značajno razlikovao od placeba za bolesnike liječene jednom tjedno (p=0,0049).

Dodatne analize kliničke koristi provedene su na individualnim komponentama mjere primarnog ishoda kompozitnog rezultata, apsolutnim promjenama u FVC-u, promjenama u razinama urinarnog GAG-a, volumena jetre i slezene, mjerenjima forsiranog ekspiratornog volumena u 1. sekundi (FEV₁), i promjenama u masi lijevog ventrikula (engl. *left ventricular mass*, LVM). Rezultati su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Rezultati iz pivotalnog kliničkog ispitivanja pri 0,5 mg/kg tjedno (Ispitivanje TKT024).

Ishod	52 tjedna liječenja 0,5 mg/kg tjedno			
	Marginalno ponderirana (OM) srednja vrijednost (SE)		Srednja vrijednost razlike liječenja u usporedbi s placebom (SE)	P-vrijednost (u usporedbi s placebom)
	Idursulfaza	Placebo		
Kompozitni (6MWT i % 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
% predviđenog FVC-a	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
Apsolutni volumen FVC-a (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Razine urinarnog GAG-a (µg GAG/mg kreatinina)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% promjene volumena jetre	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% promjene volumena slezene	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Ukupno 11 od 31 (36 %) bolesnika u skupini koja je primala lijek jednom tjedno naspram 5 od 31 (16 %) bolesnika u placebo skupini imalo je povećanje FEV₁ od barem 0,2 l na kraju ili prije kraja ispitivanja, što upućuje na poboljšanje kod opstrukcije dišnih putova povezano s doziranjem. Bolesnici u skupini koja je primala lijek jednom tjedno osjetili su klinički značajnu srednju vrijednost poboljšanja od 15 % u FEV₁ na kraju ispitivanja.

Razine urinarnog GAG-a su se normalizirale ispod gornje granice normale (definirane kao 126,6 µg GAG/mg kreatinina) kod 50 % bolesnika koji su primali lijek jednom tjedno.

Od 25 bolesnika s abnormalno velikom jetrom na početku u skupini koja je lijek primala jednom tjedno, 80 % (20 bolesnika) imalo je smanjeni volumen jetre do unutar normalnog raspona na kraju ispitivanja.

Od 9 bolesnika u skupini koja je primala lijek jednom tjedno s abnormalno velikom slezenom na početku, 3 su imala veličinu slezene koja se normalizirala do kraja ispitivanja.

Otprilike polovica bolesnika u skupini koja je primala lijek jednom tjedno (15 od 32; 47 %) imala su hipertrofiju lijevog ventrikula na početku, definiranu kao indeks LVM >103 g/m². Od tih, 6 (40 %) su imala normaliziran LVM na kraju ispitivanja.

U nastavku ovog ispitivanja (TKT024EXT) svi su bolesnici primali idursulfazu jednom tjedno tijekom 3,2 godine.

U bolesnika koji su u početku randomizirani u skupinu koja je primala idursulfazu jednom tjedno u kliničkom ispitivanju TKT024, srednja vrijednost maksimalnog povećanja u prohodanim udaljenostima tijekom šest minuta nastupila je u 20. mjesecu, a srednja vrijednost postotka predviđenog FVC-a bila je najveća u 16. mjesecu.

Statistički značajan srednji porast u odnosu na početne vrijednosti (početne vrijednosti u ispitivanju TKT024 za bolesnike u TKT024 koji su dobivali idursulfazu i vrijednosti u 53. tjednu za bolesnike u TKT024 koji su bili na placebo) uočen je u udaljenostima tijekom šestominutnog testa hodanja (6MWT)

kod svih bolesnika u većini testiranih vremenskih točaka, sa značajnim porastom u srednjim vrijednostima i u postotcima u rasponu od 13,7 m do 41,5 m (najviše u 20. mjesecu), odnosno od 6,4 % do 13,3 % (najviše u 24. mjesecu). U većini testiranih vremenskih točaka bolesnici koji su u ispitivanju TKT024 lijek dobivali jednom tjedno u većoj su mjeri poboljšali prijeđene udaljenosti u odnosu na bolesnike iz druge dvije liječene skupine.

Kod svih bolesnika značajno je povećan i srednji postotak predviđenog FVC-a u 16. mjesecu, iako je u 36. mjesecu bio sličan početnim vrijednostima. Kod bolesnika s najtežim oštećenjima funkcije pluća na početku ispitivanja (mjereno % predviđenog FVC-a) obično se pokazalo najmanje poboljšanje.

Statistički značajan porast u odnosu na početne vrijednosti apsolutnog volumena FVC-a bio je uočen pri većini pregleda u svim liječenim skupinama i u svakoj skupini prethodno ispitivanoj u TKT024. Raspon srednjih vrijednosti bio je od 0,07 l do 0,31 l, a postotci su bili u rasponu od 6,3 % do 25,5 % (najviše u 30. mjesecu). Najveći porast u srednjim vrijednostima i postotcima u odnosu na početne vrijednosti uočen je u skupini koja je tijekom ispitivanja TKT024 primala lijek jednom tjedno u svim vremenskim točkama.

Pri završnom pregledu 21 od 31 bolesnika iz ispitivanja TKT024 skupine koja je dobivala lijek jednom tjedno, 24/32 bolesnika iz ispitivanja TKT024 skupine koja je dobivala lijek svaki drugi tjedan i 18/31 bolesnika iz skupine ispitivanja TKT024 koja je dobivala placebo imali su normalizirane razine GAG-a u urinu koje su bile ispod gornje granice normale. Promjene u razini GAG-a u urinu bile su jedan od najranijih znakova kliničkog poboljšanja i najveći padovi u razini GAG-a u urinu zabilježeni su unutar prva 4 mjeseca liječenja u svim ispitivanim skupinama. Promjene od 4. do 36. mjeseca bile su male. Što su bile više razine na početku terapije, to je veća bila magnituda pada GAG-a u urinu uz liječenje idursulfazom.

Smanjenje volumena jetre i slezene uočeno na kraju ispitivanja TKT024 (53. tjedan) održalo se i tijekom nastavka ispitivanja (TKT024EXT) kod svih bolesnika bez obzira na prijašnje liječenje koje im je propisano. Volumen jetre normalizirao se do 24. mjeseca u 73% (52 od 71) bolesnika s hepatomegalijom na početku ispitivanja. Pored toga, do 8. mjeseca je srednja vrijednost volumena jetre smanjena gotovo do maksimalne razine kod svih bolesnika koji su prethodno primali terapiju, da bi se blago povećanje uočilo u 36. mjesecu. Smanjivanje srednje vrijednosti volumena jetre uočeno je bez obzira na dob, težinu bolesti, status IgG protutijela ili status neutralizirajućih protutijela. Volumen slezene se također normalizirao do 12. i 24. mjeseca za 9,7% u bolesnika sa splenomegalijom u ispitivanju TKT024 u skupini koja je lijek dobivala jednom tjedno.

Srednja vrijednost kardijalnog indeksa LVM ostala je stabilna tijekom 36 mjeseci liječenja idursulfazom kod svih liječenih skupina u ispitivanju TKT024.

U post hoc analizi imunogenosti u ispitivanjima TKT024 i TKT024EXT (vidjeti dio 4.8) bolesnici su pokazali ili „missense“ mutaciju ili „frameshift“/„nonsense“ mutaciju. Nakon 105 tjedana izloženosti idursulfazi ni status protutijela ni genotip nisu utjecali na smanjenje veličine jetre ili slezene ili udaljenost prohodanu u 6-minutnom testu hodanja ili mjerenjima forsiranog vitalnog kapaciteta. Bolesnici koji su bili pozitivni na protutijela pokazali su manje smanjenje urinarnog izlučivanja glikozaminoglikana od bolesnika negativnih na protutijela. Dugoročni učinci razvoja protutijela na kliničke ishode nisu utvrđeni.

Ispitivanje HGT-ELA-038

To je bilo otvoreno, multicentrično ispitivanje infuzija idursulfaze s jednom skupinom ispitanika na muškim bolesnicima s Hunterovim sindromom u dobi između 16 mjeseci i 7,5 godina.

Liječenje idursulfazom rezultiralo je smanjenjem izlučivanja glikozaminoglikana u urinu za 60 % i smanjenjem veličine jetre i slezene: rezultati su bili usporedivi s onima utvrđenim u ispitivanju TKT024. Smanjenja su bila primijećena do 18. tjedna i održavana su do 53. tjedna. Bolesnici koji su razvili visoki titar protutijela pokazali su slabiji odgovor na idursulfazu, što je ocijenjeno izlučivanjem glikozaminoglikana u urinu i veličinom jetre i slezene.

Analize genotipova bolesnika iz ispitivanja HGT-ELA-038

Bolesnici su bili klasificirani u sljedeće skupine: mutacije „missense“ (mutacije krivog smisla) (13), potpuna delecija/znatno preslagivanje (8) i „frameshift“ (pomak okvira čitanja)/„splice site“ (mjesto izrezivanja) (5). Jedan bolesnik nije bio klasificiran/nije ga se moglo klasificirati.

Potpuna delecija/znatno preslagivanje genotipa najčešće je povezana s razvojem visokog titra protutijela i neutralizirajućih protutijela na idursulfazu s najvećom vjerojatnošću slabog odgovora na lijek.

Međutim, nije bilo moguće točno predvidjeti pojedinačan klinički ishod na temelju odgovora protutijela ili genotipa.

Ne postoje klinički podaci koji bi dokazivali korist za neurološke manifestacije poremećaja.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Idursulfaza se preuzima mehanizmom putem selektivnih receptora koji uključuje vezanje na manoza-6-fosfat receptore. Nakon internalizacije u stanice, lokalizira se unutar staničnih lizosoma čime ograničava distribuciju proteina. Razgradnja idursulfaze uglavnom se postiže dobro poznatim mehanizmima proteinske hidrolize pri kojoj nastaju mali peptidi i aminokiseline, zbog čega se ne očekuje da će oštećenja bubrežne i jetrene funkcije utjecati na farmakokinetiku idursulfaze.

Farmakokinetički parametri izmjereni tijekom prve infuzije 1. tjedna u ispitivanjima TKT024 (skupina koja je primala 0,5 mg/kg jednom tjedno) i HGT-ELA-038 prikazani su u tablici 3 i tablici 4 u nastavku kao funkcija dobi, odnosno tjelesne težine.

Tablica 3. Farmakokinetički parametri u 1. tjednu kao funkcija dobi u ispitivanjima TKT024 i HGT-ELA-038

	Ispitivanje			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Dob (godine)	1,4 do 7,5 (n=27)	5 do 11 (n=11)	12 do 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C _{max} (µg/ml) Srednja vrijednost ± SD	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
AUC _{0-∞} (min*µg/ml) Srednja vrijednost ± SD	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (ml/min/kg) Srednja vrijednost ± SD	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (ml/kg) Srednja vrijednost ± SD	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Bolesnici u ispitivanjima TKT024 i HGT-ELA-038 također su stratificirani u pet kategorija po težini, kao što je prikazano u sljedećoj tablici:

Tablica 4. Farmakokinetički parametri u 1. tjednu kao funkcija tjelesne težine u ispitivanjima TKT024 i HGT-ELA-038

Težina (kg)	< 20 (n=17)	≥ 20 i < 30 (n=18)	≥ 30 i < 40 (n=9)	≥ 40 i < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{max} (µg/ml) Srednja vrijednost ± 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) Srednja vrijednost ± 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

Veći volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) uočen je u skupinama s najmanjom težinom.

Sveukupno, nije primijećen očigledan trend u sistemskoj izloženosti niti u brzini klirensa idursulfaze s obzirom na dob ili tjelesnu težinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jedne doze, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti te toksičnosti za mušku plodnost.

U ispitivanjima na životinjama nisu utvrđeni izravni ni neizravni štetni učinci na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj.

U ispitivanjima na životinjama nije uočeno izlučivanje idursulfaze u majčino mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 20
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni iznosi 8 sati pri 25 °C.

Nakon razrijeđivanja

Sa stajališta mikrobiološke sigurnosti, razrijeđeni lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika te ne smiju biti duži od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 5 ml (staklo tip I) s čepom (butilna guma obložena fluororesinom), jednodijelnim prstenom i plavom *flip-off* kapicom. Jedna bočica sadrži 3 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Veličine pakiranja od 1, 4 i 10 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Svaka bočica lijeka Elapraxe namijenjena je samo za jednokratnu uporabu i sadrži 6 mg idursulfaze u 3 ml otopine. Elapraxe je namijenjen za intravensku infuziju i mora se prije primjene razrijediti u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijevog klorida za infuziju. Preporučuje se primjena ukupnog volumena infuzije uporabom linijskog filtra za infuziju od 0,2 µm. Elapraxe se ne smije primijeniti infuzijom s drugim lijekovima u cjevčici za infuziju.

- Potrebno je odrediti broj bočica koje treba razrijediti na temelju individualne težine bolesnika i preporučene doze od 0,5 mg/kg.
- Otopina u bočicama ne smije se koristiti ako je promijenila boju ili su u njoj prisutne čestice. Otopina se ne smije tresti.
- Potrebno je izvući izračunati volumen lijeka Elapraxe iz odgovarajućeg broja bočica.
- Ukupni potrebni volumen lijeka Elapraxe treba razrijediti u 100 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za infuziju. Budući da Elapraxe ne sadrži konzervanse ni bakteriostatske agense, potrebno je paziti kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine; mora se primijeniti aseptička tehnika. Nakon što je jednom razrijeđena, otopina se treba lagano miješati, ali ne tresti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/365/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. siječnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09. rujna 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Shire
300 Shire Way
Lexington MA 02421
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Posebna obveza 1 - Anketa o ishodu za Hunterov sindrom (HOS, engl. <i>Hunter Outcome Survey</i>): dostupni podaci i ažuriranja bit će dostavljeni u godišnjim procjenama.	31. ožujka svake godine
Posebna obveza 4 – Potrebno je podnijeti podatke o imunogenosti nakon ponovne izloženosti idursulfazi u sklopu godišnjih procjena.	31. ožujka svake godine
Posebna obveza 5 – Potrebno je procijeniti sljedeće dugoročne kliničke ishode, primarno putem HOS-a. Ti će se podaci ponovno procjenjivati na godišnjoj razini, a o ishodima će se izvještavati i raspravljati unutar godišnjih procjena. <ul style="list-style-type: none">- Procjena dugotrajnog pulmonalnog pobolijevanja (npr. incidencija infekcija, status funkcije pluća) i smrtnosti- Procjena dugotrajnog kardiovaskularnog pobolijevanja (npr. incidencija događaja, podaci ehokardiografije, kada su dostupni) i smrtnosti- Procjena dugotrajnih obrazaca izlučivanja GAG-a u urinu- Procjena dugotrajnih razina protutijela, izotipa i povezanosti s ostalim terapijskim parametrima	31. ožujka svake godine

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Elaprased 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
idursulfaza

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 6 mg idursulfaze. Jedan ml sadrži 2 mg idursulfaze.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

polisorbat 20
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Elaprase 2 mg/ml sterilni koncentrat
idursulfaza
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6 mg/3 ml

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Elaprased 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju idursulfaza

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Elaprased i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Elaprased
3. Kako primjenjivati Elaprased
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Elaprased
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Elaprased i za što se koristi

Elaprased se koristi kao nadomjesna enzimska terapija za liječenje djece i odraslih s Hunterovim sindromom (mukopolisaharidozom II) kada je razina enzima iduronat-2-sulfataze u tijelu manja od normalne, a pomaže u ublažavanju simptoma bolesti. Ako bolujete od Hunterovog sindroma, ugljikohidrat koji se naziva glikozaminoglikan i koji se uobičajeno razgrađuje u Vašem tijelu, se ne razgrađuje i sporo se nakuplja u različitim organima Vašeg tijela. To uzrokuje nepravilnu funkciju stanica i probleme s različitim organima u Vašem tijelu, što može dovesti do oštećenja tkiva, oštećenja funkcije i zatajenja organa. Tipični organi gdje se glikozaminoglikan nakuplja su slezena, jetra, pluća, srce i vezivno tkivo. U nekih bolesnika glikozaminoglikan se nakuplja također u mozgu. Elaprased sadrži djelatnu tvar nazvanu idursulfaza koja djeluje kao zamjena za enzim kojeg nema dovoljno i koji razgrađuje taj ugljikohidrat u zahvaćenim stanicama.

Enzimska nadomjesna terapija se uobičajeno primjenjuje kao dugotrajno liječenje.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Elaprased

Nemojte primjenjivati Elaprased

Ako ste imali teške ili potencijalno po život opasne reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa na idursulfazu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) i one se ne mogu kontrolirati odgovarajućim liječenjem.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite ovaj lijek.

Ako se liječite lijekom Elaprased, mogu se pojaviti nuspojave tijekom ili nakon infuzije (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave). Najčešći simptomi su svrbež, osip, koprivnjača, vrućica, glavobolja, povećan krvni tlak i navale crvenila. Većinu vremena i dalje možete dobivati ovaj lijek, čak i ako dođe do tih simptoma. Ako osjetite nuspojavu alergijskog tipa nakon primanja ovog lijeka, trebate se odmah obratiti liječniku. Možda ćete morati primiti dodatne lijekove poput antihistaminika i kortikosteroida za liječenje ili pomoć kod sprječavanja reakcija alergijskog tipa.

Ako dođe to teških alergijskih reakcija, Vaš liječnik će odmah zaustaviti infuziju i početi s odgovarajućim liječenjem. Možda ćete morati ostati u bolnici.

Priroda Vašeg genotipa (genetski sastav svih aktivnih gena u ljudskim stanicama, koji određuje specifične, individualne karakteristike pojedinca) može utjecati na terapijski odgovor na ovaj lijek, kao i na rizik od razvoja protutijela i nuspojava povezanih s infuzijom. U pojedinim slučajevima mogu se razviti takozvana „neutralizirajuća protutijela“, koja mogu smanjiti aktivnost lijeka Elaprased i Vaš odgovor na liječenje. Dugotrajni učinci razvoja protutijela na odgovor na liječenje nisu ustanovljeni. Molimo Vas da se obratite svom liječniku za dodatne informacije.

Vođenje evidencije

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, Vaš zdravstveni radnik treba jasno evidentirati naziv i broj serije primijenjenog lijeka. Razgovarajte sa svojim zdravstvenim radnikom ako niste sigurni.

Drugi lijekovi i Elaprased

Nisu poznate interakcije ovog lijeka s drugim lijekovima.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Elaprased sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 11,1 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,6 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Elaprased

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Ovaj lijek se primjenjuje uz nadzor liječnika ili medicinske sestre koji imaju iskustvo u liječenju Hunterovog sindroma ili drugih nasljednih metaboličkih bolesti.

Preporučena doza je infuzija od 0,5 mg (polu miligrama) za svaki kilogram Vaše težine.

Elaprased mora prije primjene biti razrijeđen u 9 mg/ml (0,9%-tnoj) otopini natrijevog klorida za infuziju. Nakon razrjeđivanja, ovaj lijek Vam se daje kroz venu (unos kapanjem). Infuzija će obično trajati od 1 do 3 sata i davat će se svaki tjedan.

Primjena u djece i adolescenata

Preporučena doza za djecu i adolescente jednaka je kao za odrasle.

Ako primijenite više lijeka Elaprased nego što ste trebali

Ako ste primijenili preveliku dozu ovog lijeka, obratite se liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Elaprased

Ako ste propustili infuziju lijeka Elaprased, molimo obavijestite svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava je blaga do umjerena i povezana s infuzijom, no neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Broj tih reakcija povezanih s infuzijom smanjuje se tijekom vremena.

Ako imate problema s disanjem, uz pojavu plavkaste boje kože ili bez nje, **odmah obavijestite liječnika i odmah potražite liječničku pomoć.**

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su:

- Glavobolja
- Navale crvenila
- Nedostatak zraka, piskanje pri disanju
- Bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, česte i/ili mekane stolice
- Bol u prsnoj koži
- Urtikarija, osip, svrbež, crvenilo kože
- Vrućica
- Reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“)

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) su:

- Omaglica, nevoljno drhtanje
- Ubrzani otkucaji srca, nepravilni otkucaji srca, plavkasta koža
- Povišen krvni tlak, snižen krvni tlak
- Poteškoće u disanju, kašalj, niske razine kisika u krvi
- Natečen jezik, probavne tegobe
- Bol u zglobovima
- Oticanje na mjestu infuzije, oticanje udova, oticanje lica

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) su:

- Ubrzano disanje

Nuspojave za koje je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) su:

- Ozbiljne alergijske reakcije

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Elaprased

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza „Rok valjanosti“/„EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjenu boje ili prisutnost vidljivih čestica.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Elaprased sadrži

Djelatna tvar je idursulfaza, oblik ljudskog enzima iduronat-2-sulfataze. Idursulfaza se proizvodi tehnologijom genetičkog inženjerstva na staničnoj liniji ljudskog podrijetla (obuhvaća uvođenje genetičke informacije u ljudske stanice u laboratoriju, koje potom proizvode željeni lijek).

Jedna bočica lijeka Elaprased sadrži 6 mg idursulfaze. Jedan ml sadrži 2 mg idursulfaze.

Drugi sastojci su polisorbit 20, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat i voda za injekcije.

Kako Elaprased izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je koncentrat za otopinu za infuziju. Dostupan je u staklenim bočicama kao bistra do blago opalescentna, bezbojna otopina.

Svaka bočica sadrži 3 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Elaprased je dostupan u veličini pakiranja od 1, 4 ili 10 bočica u kutiji. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Shire Human Genetic Therapies AB

Vasagatan 7

111 20 Stockholm

Švedska

Tel: +44(0)1256 894 959

E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje

1. Izračunajte ukupnu dozu koju treba primijeniti i potreban broj bočica lijeka Elaprased.
2. Razrijedite ukupni volumen potrebnog Elaprased koncentrata za otopinu za infuziju u 100 ml otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%). Preporučuje se primjena ukupnog volumena infuzije uporabom linijskog filtra za infuziju od 0,2 µm. Potrebno je osigurati sterilnost pripremljene otopine jer Elaprased ne sadrži konzervanse ni bakteriostatske agense; mora se primijeniti aseptička tehnika. Nakon što je jednom razrijeđena, otopina se treba lagano miješati, ali ne tresti.
3. Prije primjene potrebno je vizualno pregledati otopinu na prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte tresti.
4. Preporučuje se započeti s primjenom što je ranije moguće. Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine iznosi 8 sati pri 25 °C.
5. Nemojte davati infuziju lijeka Elaprased istodobno u istoj intravenskoj liniji s drugim lijekovima.
6. Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.