

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Elapraxe 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

6 mg idurszulfázt tartalmaz injekciós üvegenként, mely megfelel 2 mg idurszulfáznak milliliterenként*.

Ismert hatású segédanyag

0,482 mmol nátrium injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

*Az idurszulfázt rekombináns DNS technológiával, folytonos humán sejtvonalon állítják elő.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).
Átlátszó, enyhén opálos, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Elapraxe Hunter-kórban (Mucopolysaccharidosis II, MPS-II) szenvedő betegek hosszú távú kezelésére szolgál.

A klinikai vizsgálatok során a heterozigóta nőket nem vizsgálták.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az MPS II vagy más, öröklött anyagcsere-betegségben szenvedő betegek kezelésében tapasztalt orvosnak vagy más egészségügyi szakembernek kell felügyelnie.

Adagolás

Az Elapraxe-t hetente, 0,5 mg/ttkg adagban, intravénás infúzióként kell beadni. 3 óra alatt, ez az időtartam fokozatosan 1 órára csökkenthető, ha nem jelentkeznek az infúzióval összefüggő reakciók (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazási utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az infúzió otthoni beadása azon betegek esetében vehető fontolóra, akiket már több hónapig kezeltek kórházban, és akik jól tolerálják az infúziót. Az infúziót otthon is orvos vagy más egészségügyi szakdolgozó felügyelete mellett kell beadni.

Speciális populációk

Időskorú betegek

A 65 év feletti betegek esetében nincs klinikai tapasztalat.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegekkel nincs klinikai tapasztalat (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

Gyermek- és serdülőkorban az adag a felnőtt adaggal azonos, hetente 0,5 mg/ttkg.

Az alkalmazás módja

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni, súlyos, életet veszélyeztető túlérzékenység, amennyiben a túlérzékenység nem kontrollálható.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Az idurszulfázzal kezelt betegeknél infúzióval összefüggő reakciók léphetnek fel (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatok során a leggyakoribb infúzióval összefüggő reakciók a következők voltak: bőrreakciók (kiütés, viszketés, urticaria), láz, fejfájás, magas vérnyomás és kipirulás. Az infúzióval összefüggő reakciók kezeléséhez, illetve a tünetek enyhítéséhez lassítani kell az infúzió sebességét, illetve fel kell függeszteni, vagy különböző gyógyszerek adása – például antihisztaminok, lázcsillapítók, kis dóziszú kortikoszteroidok (prednizolon és metilprednizolon) vagy béta-agonista nebulizátoros kezelés – válhat szükségessé. A klinikai vizsgálatok során egyetlen betegnél sem kellett felfüggeszteni a kezelést az infúzióval összefüggő reakciók miatt.

Fokozott odafigyelés szükséges az infúzió adásakor azoknál a betegeknél, akiknél súlyos légúti alapbetegség áll fenn. E betegeket a megfelelő klinikai körülmények között kell gondosan monitorozni az infúzió adásakor. Az ilyen betegek kezelésénél és ellátásánál különös gondossággal kell eljárni, korlátozva, illetve körültekintően figyelemmel kísérve az antihisztaminok és egyéb szedatívumok alkalmazását. Néhány esetben pozitív légúti nyomás (PAP) alkalmazása is szükségessé válhat.

Mérlegelni kell az infúzió adásának elhalasztását azoknál a betegeknél, akiknél akut lázas légúti betegség áll fenn. A kiegészítő oxigénkezelésben részesülő betegeknél az infúzió adásakor legyen készenlétben oxigén, ha infúzióval összefüggő reakció jelentkezne.

Anafilaktoid/anafilaxiás reakciók

A kezelés megkezdését követő, legfeljebb néhány évben néhány, idurszulfázzal kezelt betegnél is megfigyeltek potenciálisan az életet is veszélyeztető anafilaktoid/anafilaxiás reakciókat. Az első reakciót követően akár 24 óra elteltével is megfigyelték anafilaktoid/anafilaxiás reakciók későn jelentkező tüneteit és jeleit. Ha anafilaktoid/anafilaxiás reakció jelentkezik, azonnal fel kell függeszteni az infúziót, és megfelelő kezelést és megfigyelést kell kezdeni. A sürgősségi ellátásra vonatkozó érvényes orvosi normákat be kell tartani. Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos vagy refrakter anafilaktoid/anafilaxiás reakciók jelentkeznek, tartós klinikai monitorozás lehet szükséges. Azoknál a betegeknél, akiknél anafilaktoid/anafilaxiás reakciók jelentkeztek, az idurszulfáz ismételt alkalmazása során óvatosan kell eljárni, a perfúziók során megfelelően képzett személyzetnek és a váratlan újraélesztéshez szükséges felszerelésnek (beleértve az epinefrint is) rendelkezésre kell állnia. A súlyos vagy potenciálisan életet veszélyeztető túlérzékenység esetén az újbóli alkalmazás ellenjavallt, amennyiben a túlérzékenység nem kontrollálható (lásd 4.3 pont).

Komplett deléció/nagymértékű átrendeződés genotípusú gyermekek

Komplett deléció/nagymértékű átrendeződés genotípusú gyermekeknél nagy a valószínűsége az idurszulfáz-expozíció következtében kialakuló antitestek, például neutralizáló antitestek

megjelenésének. Az ilyen genotípusú betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő infúzióval összefüggő nemkívánatos esemény a misszenz genotípusú betegekkel szemben, és hajlamosabbak a vizelettel történő csökkent glikozaminoglikán ürítésével, valamint a máj, illetve a lép térfogatának csökkenésével járó, csökkent reakció kialakulására. Az ilyen betegek kezeléséről egyedileg kell dönteni (lásd 4.8 pont).

Nátrium

A készítmény 0,482 mmol (vagyis 11,1 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Ez a WHO által felnőttek számára javasolt napi 2 gramm maximális nátrium-bevitel 0,6%-ának felel meg.

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott készítmény nevét és a gyártási tétel számát egyértelműen fel kell tüntetni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az idurszulfázzal semmilyen formális gyógyszerinterakciós vizsgálatot nem végeztek.

A celluláris lizozómákban zajló metabolizmus alapján nem várható, hogy az idurszulfáz a citokróm P450-enzimek által közvetített kölcsönhatásokban venne részt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az idurszulfáz terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az idurszulfáz alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az idurszulfáz kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert adatok az idurszulfáz kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az idurszulfáz alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A hím patkányokon végzett reprodukív vizsgálatok során nem észleltek a hím termőképességre gyakorolt hatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Az idurszulfáz nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A TKT024 II/III-fázisú, 52 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatban heti 0,5 mg/ttkg idurszulfáz-kezelésben részesülő 32 betegnél megfigyelt mellékhatások súlyossági foka csaknem minden esetben enyhe vagy közepes volt. A leggyakoribbak az infúzióval összefüggő reakciók voltak: az összesen beadott 1580 infúzióból 202 esetben jelentkeztek, a 32 betegből 22-nél. A placebóval kezelt csoportnál az összesen beadott 1612 infúzióból 128 infúzióval összefüggő reakciót jelentettek a 32-ből 21 betegnél. Mivel több mint egy infúzióval összefüggő reakció fordult elő minden egyes infúzió során, a fenti számok nagy valószínűséggel túlbecsülik az infúzióval összefüggő reakciók valódi

gyakoriságát. A placebo-csoportnál jelentkező reakciók természete és súlyossága hasonló volt a kezelt csoportéhoz. A leggyakoribb infúzióval összefüggő reakciók a következők voltak: bőrreakciók (kiütés, viszketés, urticaria és erythema), láz, kipirulás, sípoló légzés, dyspnoe, fejfájás, hányás, hasi fájdalom, hányinger és mellkasi fájdalom. A folyamatos kezelésnél az idő múlásával az infúzióval összefüggő reakciók gyakorisága csökkent.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat a mellékhatásokat mutatja szervrendszerenkénti osztályozásban és gyakoriság szerint. A gyakoriság megadása nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), illetve nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) kategóriákban történt. A mellékhatás előfordulási gyakorisága egy adott betegnél a kezelt betegek száma alapján került meghatározásra. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Az alábbi táblázat a „nem ismert” (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) gyakorisági kategóriában tartalmazza azokat a mellékhatásokat is, melyeket kizárólag a forgalomba hozatal követő időszak alatt jelentettek.

1. táblázat: Elapraxe-zal kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni alkalmazás során tapasztalt mellékhatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Mellékhatás (preferált fogalom)			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
				Anafilaktoid/anafilaxiás reakció
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
	Fejfájás	Szédülés, remegés		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				
		Cyanosis, ritmuszavar, tachycardia		
Érbetegségek és tünetek				
	Kipirulás	Magas vérnyomás, alacsony vérnyomás		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				
	Sípoló légzés, dyspnoe	Hypoxia, bronchospasmus, köhögés	Tachypnoe	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
	Hasi fájdalom, hányinger, hasmenés, hányás	Nyelvduzzanat, dyspepsia		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
	Urticaria, bőrkiütés, viszketés, erythema			
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				
		Ízületi fájdalom		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
	Láz, mellkasi fájdalom,	Az infúzió helyén jelentkező duzzanat, arc oedema, perifériás oedema		

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Mellékhatás (preferált fogalom)			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				
	Infúzióval összefüggő reakció			

Egyes mellékhatások leírása

A klinikai vizsgálatok során összesen 5 betegnél észleltek súlyos mellékhatást, a betegek 0,5 mg/ttkg gyógyszert kaptak hetente, illetve minden második héten. Négy betegnél hipoxiás epizód jelentkezett egy vagy több infúzió adása során, mely oxigénkezelést igényelt 3 betegnél, akiknél már korábban fennállt súlyos obstruktív légúti betegség (közülük 2 betegnek már tracheostómája volt). A legsúlyosabb esemény egy lázas légúti betegségben szenvedő betegnél jelentkezett, és hypoxiával társult az infúzió közben, ami rövid időtartamú epilepsziás rohamhoz vezetett. A negyedik beteg állapota, akinek a fennálló betegsége kevésbé volt súlyos, az infúzió megszakítása után hamarosan spontán rendeződött. Ezek az események nem ismétlődtek meg a későbbi infúziók adásakor, amikor alacsonyabb cseppszámot, illetve az infúzió adása előtt alacsony dózisu szteroidot, antihisztamint és béta-agonista nebulizátoros kezelést alkalmaztak. Az ötödik beteg anamnézisében cardiopathia szerepelt, nála a vizsgálat során korai kamrai komplexumot és tüdőembóliát diagnosztizáltak.

A forgalomba hozatalt követően anafilaktoid/anafilixiás reakciókról számoltak be (lásd 4.4 pont).

Komplett deléció/nagymértékű átrendeződés genotípusú betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő infúzióval összefüggő nemkívánatos esemény (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

A 4 klinikai vizsgálat (TKT008, TKT018, TKT024 és TKT024EXT) során a betegek 50%-ánál (53/107) alakultak ki idursulfáz IgG-antitestek. A teljes neutralizáló antitest-arány 24% volt (26/107).

A TKT024/024EXT vizsgálatok adatainak post-hoc immunogenitási elemzés alapján a heti 0,5 mg/kg idursulfáz-kezelésben részesülő betegek 51%-ánál (32/63) találtak legalább 1 anti-idursulfáz antitest pozitív vérmintát, és 37%-uk (23/63) legalább 3 egymást követő vizsgálati viziten antitest-pozitívnak bizonyult. A betegek 21%-a (13/63) legalább egy alkalommal és 13%-a (8/63) legalább 3 egymást követő vizsgálati viziten neutralizáló antitest-pozitív volt.

A HGT-ELA-038-as számú klinikai vizsgálat 16 hónapos – 7,5 éves kor közötti gyermekeknél vizsgálta az immunogenitást. Az 53 hétig tartó vizsgálat során a betegek 67,9%-ánál (28-ból 19-nél) legalább egy, és 57,1%-ánál (a 28-ból 16-nél) találtak az idursulfáz-elleni antitestre tesztelt pozitív vérmintát legalább három, egymást követő vizsgálati vizit során. A betegek 54%-a legalább egy, a fele pedig legalább három, egymást követő vizsgálati vizit során mutatott pozitív neutralizáló antitest-tesztet.

Az összes komplett deléció/nagymértékű átrendeződés genotípusú betegeknél antitestek termelődtek, és nagy részüknél (7/8) legalább 3 egymást követő alkalommal neutralizáló antitest pozitívitás is tapasztalható volt. A kereteltolódásos (frameshift)/hasítási hely defektust okozó (splice site) mutációs genotípusú betegek esetén szintén minden esetben termelődtek antitestek, és 4/6-uknál legalább 3, egymást követő vizsgálati viziten neutralizáló antitest pozitívitás is tapasztalható volt. Antitest negatív betegeket kizárólag a misszenz mutációs genotípusú csoportban találtak. (lásd 4.4 és 5.1 pont)

Gyermekek

A gyermekpopulációban jelentett mellékhatások általában hasonlóak voltak a felnőttek körében jelentett mellékhatásokhoz.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az Elapraxe túladagolásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A bizonyítékok arra utalnak, hogy egyes betegeknél anafilaktoid reakció jelentkezhet a túladagolás következtében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei – enzimek, ATC kód: A16AB09.

Hatásmechanizmus

A Hunter-szindróma az X-kromoszómához kötött betegség, melyet a lizoszomális iduronat-2-szulfatáz enzim hiányos működése okoz. Az iduronat-2-szulfatáz feladata, hogy az oligoszacharidhoz kapcsolódó szulfát-gyökök lehasításával katabolizálja a glikozaminoglikánok (GAG), a dermatán-szulfát és a heparan-szulfát képződését. A Hunter-kórban szenvedőknél az iduronat-2-szulfatáz enzim hiányzik, vagy elégtelen a működése, ezáltal a glikozaminoglikánok fokozatosan felhalmozódnak a sejtekben, ami a sejtek megnagyobbodásához, organomegáliához, szöveti károsodáshoz és a szervrendszerek működési zavarához vezet.

Az idurszulfáz a lizoszomális iduronat-2-szulfatáz enzim tisztított formája, előállítására humán sejtvonalon történik, ami a természetben előforduló enzimhez hasonló humán glikolizációs profilt biztosít. Az idurszulfáz 525 aminosavból álló glikoproteinként választódik ki, 8 N-gyököt tartalmazó glikolizációs helye van, melyekhez komplex, hibrid és magas mannóz-tartalmú oligoszacharid-láncok kapcsolódnak. Az idurszulfáz molekulásúlya körülbelül 76 kD.

A Hunter-kórban szenvedő betegek intravénás idurszulfáz-kezelése során az exogén enzimet a sejtek lizoszomái veszik fel. Az oligoszacharid-láncokon lévő mannóz-6-foszfátáz (M6P) reziduumok lehetővé teszik az enzim kötődését a sejtfelszínen lévő M6P receptorokhoz. Ez az enzim sejtbé jutását eredményezi, megcélozva az intracelluláris lizoszómákat és ennek következtében a felhalmozódott GAG katabolizmusát.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az Elapraxe biztonságosságát és hatásosságát három klinikai vizsgálat: két randomizált, placebo-kontrollos, felnőttek és 5 éves kor feletti gyermekek körében végzett klinikai vizsgálat (TKT008 és TKT024) és egy 16 hónapos és 7,5 éves kor közötti gyermekek körében végzett nyílt, biztonságossági vizsgálat (HGT-ELA-038) keretében mutatták ki.

Összesen 108 Hunter-kórban szenvedő, a tünetek széles skáláját mutató férfibeteg került beválasztásra a két randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatba, és 106 betegnél folytattak kezelést két nyílt, meghosszabbított vizsgálatban.

A TKT024-es vizsgálat

Egy 52-hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban 96 (5 és 31 év közötti) beteg kapott 0,5 mg/ttkg Elapraxe-t minden héten (n=32), 0,5 mg/ttkg-ot kéthetente (n=32) vagy placebót (n=32). A beválasztott betegeknek dokumentált iduronat-2-szulfatáz enzimműködési hiánya volt, a várható FVC <80% volt, és a betegségük súlyossági foka széles skálán mozgott.

Az elsődleges hatékonysági végpont egy kétkomponensű kompozit pontszám volt, amelynek alapja az állóképességben – amit a 6 perc alatt megtett távolsággal (6 perces sétateszt, 6 MWT) mérnek –, illetve a légzésfunkcióban – amit a várható forszírozott vitálkapacitás (FVC) százalékos változásával

jellemeznek – a kiindulási állapothoz képest a vizsgálat végén mutatkozó különbség. Ez a végpont szignifikánsan különbözött a placebóval kezelt betegektől ($p=0,0049$).

A klinikai előnyök további elemzését az elsődleges végpont kompozit pontszámát alkotó egyes elemek analízisével végeztek, és vizsgálták még az FVC abszolút változását, a vizelet GAG-szintjének változását, a máj és a lép tömegét, az 1 másodperc alatt erőltetve kilégzett térfogatot (FEV_1) és a bal kamrai tömegének (LVM) változását. Az eredményeket a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat. Hetente 0,5 mg/kg adaggal végzett pivotális klinikai vizsgálatokból származó eredmények (TKT024-es vizsgálat)

Végpont	52 hetes kezelés 0,5 mg/ttkg hetente			
	Határterhelés (megfigyelt eltérés) átlag (standard hiba)		Átlagos kezelési különbség a placebóhoz képest (standard hiba)	p-érték (a placebóhoz képest)
	Idurszulfáz	Placebo		
Összetett (6MWT és 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
Várható FVC %	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC abszolút mértéke (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Vizelet GAG-szint (μ g GAG/mg kreatinin)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
Máj tömegének változása %	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
Lép tömegének változása %	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

A hetente kezelt csoportnál a 31 betegből összesen 11-nél (36%) növekedett a FEV_1 legalább 0,2 l-rel a vizsgálat végére, vagy már korábban. Ezzel szemben ez a növekedés a placebo-csoport 31 betege közül csak 5-nél (16%) jelentkezett, ami a légúti obstrukció javulásának dózistól való függésére utal. A vizsgálat végére a heti kezelésben részesülő csoportban klinikailag jelentős, 15%-os átlagos javulás volt a FEV_1 -ben.

A vizelet GAG-szintje a felső (126,6 μ g GAG/mg kreatinin) határérték alá került a hetente kezelt 50%-ánál.

A hetente kezelt csoportjában a vizsgálat kezdetekor 25 betegnek volt kórosan megnagyobbodott mája, közülük 20-nál (80%) a vizsgálat végére a máj tömege a normál értékre csökkent vissza.

A hetente kezelt csoportjában a vizsgálat kezdetekor 9 betegnek volt kórosan megnagyobbodott lépje, közülük 3 esetében a vizsgálat végére a lép tömege a normalizálódott.

A hetente kezelt csoportjában a betegek hozzávetőlegesen felének (32-ből 15-nek; 47%) volt balkamra hipertrófiája a vizsgálat kezdetekor, az LVM index > 103 g/m². A vizsgálat végére közülük 6 (40%) LVM-je normalizálódott.

E vizsgálat (TKT024EXT) kiterjesztésében legfeljebb 3,2 éven át minden beteg hetente egyszer idurszulfázt kapott.

A TKT024 vizsgálatban az eredetileg hetente idurszulfázzal kezelt csoportnál a hat perc alatt megtett járástávolság átlagos maximális javulás a 20. hónapban, a várható FVC átlagos százalékos értéke pedig a 16. hónapban érte el a csúcst.

Az összes betegnél a 6MWT alatt megtett átlagos távolság statisztikailag szignifikáns növekedése volt tapasztalható a kezelés megkezdéséhez képest (ami a TKT024 vizsgálat kiindulási időpontja volt az idurszulfázzal kezelt betegek esetében, illetve az 53. hét a placebóval kezelt betegek esetében) a legtöbb vizsgált időpontban; az átlag jelentős növekedése 13,7 - 41,5 m között (maximum a

20. hónapban), míg a százalékos érték növekedése 6,4% - 13,3% között mozgott (maximum a 24. hónapban). A legtöbb vizsgált időpontban az eredeti TKT024 vizsgálatban hetente kezelt csoportból származó betegeknel nagyobb mértékben javult a megtett távolság, mint a másik két kezelési csoport betegeinél.

Az összes betegnél a várható FVC (forszírozott vitálkapacitás) átlagos százalékos értéke jelentősen megnőtt a 16. hónapra, bár a 36. hónapban ez már a kiindulási értékhez hasonló volt. A legcsekélyebb javulás általában a vizsgálat megkezdésekor a legsúlyosabb tüdőkárosodásban szenvedő betegeknel mutatkozott (amit a várható forszírozott vitálkapacitás (FVC) százalékos változásával mértek).

Az FVC abszolút mennyiségének statisztikailag szignifikáns növekedése volt tapasztalható a kezelés megkezdéséhez képest a legtöbb kontroll-vizsgálat időpontjában minden kezelési csoportnál, és valamennyi korábbi TKT024 vizsgálati kezelési csoport esetében. Az átlagos változás 0,07-0,31 l között, míg a százalékos változás 6,3% - 25,5% között mozgott (maximum a 30. hónapban). A kezelés megkezdéséhez viszonyított átlagos és a százalékos változás – minden vizsgált időpontban – a TKT024 vizsgálat betegcsoportjai közül abban volt a legnagyobb, amelyek a hetenkénti adagolást kapták.

A TKT024 vizsgálatban az utolsó kontrollvizsgálat alkalmával, a hetente kezelt csoport 31 betegéből 21-nél, a minden második héten kezelt csoport 32 betegéből 24-nél, valamint a placebo-csoport 31 betegéből 18-nál a normálérték felső határa alatt normalizálódott a vizelet GAG-szintje. Az idurszulfáz-kezelés hatásának tulajdonítható klinikai javulás első jele a vizelet GAG-szintjének változása volt. A vizelet GAG-szintjének legjelentősebb csökkenése mindegyik kezelési csoportban a kezelés első négy hónapjában volt tapasztalható. A 4. és 36. hónap közötti változások csekélyek voltak. Minél magasabb volt a vizelet GAG-szintje a vizsgálat megkezdésekor, annál nagyobb csökkenés volt tapasztalható az idurszulfáz-kezelés hatására.

A máj és a lép térfogatának a TKT024 vizsgálat végén (53. hét) tapasztalt csökkenése a kiterjesztett vizsgálatban (TKT024EXT) is minden betegnél fennmaradt, függetlenül attól, hogy a betegeket előzőleg melyik kezelési csoportba sorolták. A máj térfogata a vizsgálat megkezdésekor májnagyobbodásban szenvedő betegek 73%-nál (71 beteg közül 52-nél) normalizálódott a 24 hónapra. A máj átlagos térfogatának csökkenése a 8. hónapra majdnem maximális mértékű volt a korábban kezelt összes betegnél, bár a 36. hónapban enyhe növekedés volt tapasztalható. A máj átlagos térfogata kortól, a betegség súlyosságától, az IgG antitest státuszától vagy a neutralizáló antitest státuszától függetlenül csökkent. A TKT024 vizsgálat hetente kezelt és splenomegáliában szenvedő csoportjában a lép tömege a 12., illetve a 24. hónapra a betegek 9,7%-nál normalizálódott.

Az átlagos LVM index a 36 hónapos idurszulfáz-kezelés alatt a TKT024 vizsgálat összes kezelési csoportjában stabil maradt.

A TKT024 és a TKT024EXT vizsgálatok post-hoc immunogenitási elemzése során (lásd 4.8 pont) a betegeknel vagy miszensz mutációt vagy frameshift/nonszensz mutációt mutattak ki. A 105 hétig tartó idurszulfáz-kezelés után sem az antitest státusz sem a genotípus nem befolyásolta a máj és a lép méretének csökkenését, a 6 perces sétateszt során megtett távolságot, illetve a forszírozott vitálkapacitás értékeket. Az antitest-pozitív betegeknel kisebb mértékben csökkent a glükózaminoglikánok vizelettel történő ürítése, mint antitest-negatív betegeknel. Az antitest termelés hosszú távú klinikai hatását nem állapították meg.

A HGT-ELA-038-as vizsgálat

Ez egy nyílt, multicentrikus, egykarú vizsgálat volt, amely során 16 hónapos – 7,5 éves kor közötti fiú Hunter-szindrómás betegek kaptak idurszulfáz infúziót.

Az idurszulfáz-kezelés akár 60%-ban csökkentette a vizelettel kiválasztódó glükózaminoglikánok mennyiségét, valamint a máj és a lép méretének csökkenését: az eredmények összehasonlíthatók voltak a TKT024-es számú vizsgálat eredményeivel. A csökkenés a 18. héten látható volt, és fennmaradt az 53. hétig. Azok a betegek, akiknél nagy volt az antitest-titer, a vizelettel történő glükózaminoglikán-ürítés, valamint a máj és a lép mérete alapján az idurszulfáz-kezelésre adott, kisebb mértékű választ mutattak.

A betegek genotípusának elemzése a HGT-ELA-038-as számú vizsgálatban

A betegeket a következő csoportok szerint osztályozták: misszenz mutáció (13), komplett deléció / nagymértékű átrendeződés (8) és frameshift/splice site mutáció (5). Egy beteget nem osztályozhatóként soroltak be.

A komplett deléció / nagymértékű átrendeződés genotípus esetében fordult elő a leggyakrabban a nagy antitest-titerek és az idurszulfázzal szembeni neutralizáló antitestek képződése, és ebben a csoportban volt a legvalószínűbb a gyógyszerrel szembeni csökkent válasz kialakulása. Ennek ellenére azonban az antitestválasz, illetve a genotípus alapján nem lehetett pontosan előre meghatározni az egyéni klinikai kimenetelt.

A betegség neurológiai manifesztációinak javulására nincs klinikai adat.

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az idurszulfáz a szelektív receptor-mediált mechanizmusokon keresztül kerül felvételre a mannóz-6-foszfát receptorokhoz való kötődéssel. A sejtbe való bejutás után a celluláris lizoszómákban tárolódik, ezáltal korlátozza a fehérje eloszlását. Az idurszulfáz lebomlása a jól ismert fehérje-hidrolízis mechanizmusa által következik be, ennek során kisméretű peptidok és aminosavak keletkeznek, ennek megfelelően a vese- és májkárosodás várhatóan nem befolyásolja az idurszulfáz farmakokinetikáját.

A TKT024 (heti 0,5 mg/kg-os kar) és a HGT-ELA-038-as számú vizsgálatokban az első infúzió után az 1. héten mért farmakokinetikai paraméterek a 3. és 4. táblázatokban találhatóak, az életkor és a testsúly függvényében, ebben a sorrendben.

3. táblázat. Farmakokinetikai paraméterek az 1. héten, az életkor függvényében a TKT024-es és a HGT-ELA-038-as számú vizsgálatokban

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

A TKT024-es és a HGT-ELA-038-as vizsgálatokban a betegeket öt testsúlykategória szerint rétegezték, az alábbi táblázat szerint:

4. táblázat Farmakokinetikai paraméterek az 1. héten, a testsúly függvényében a TKT024-es és a HGT-ELA-038-as vizsgálatokban

Testsúly (kg)	<20 (n = 17)	≥ 20 és < 30 (n = 18)	≥ 30 és < 40 (n = 9)	≥ 40 és < 50 (n = 5)	≥ 50 (n = 6)
C _{max} (µg/ml) Középérték ± SD	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
AUC _{0-∞} (perc*µg/ml)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
CL (ml/perc/kg) Átlag ± 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

A kisebb testsúlyú csoportokban dinamikus egyensúlyi állapotban nagyobb eloszlási térfogat (V_{ss}) volt megfigyelhető.

Általánosan nem volt nyilvánvaló trend az idurszulfáz szisztémás expozíciójában, illetve clearance-ében, sem korcsoportra, sem testsúlyra vonatkozóan.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeres dózistoxicitási, ismételt dózistoxicitási, a reprodukcióra- és fejlődésre, valamint a férfi szaporodóképességre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, szülés vagy a szülés utáni fejlődés tekintetében.

Állatkísérletek azt mutatták, hogy az idurszulfáz kiválasztódik a humán anyatejbe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 20
Nátrium-klorid
Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A szer kémiai és fizikai stabilitása a felhasználás során 25 °C-on 8 órán át, bizonyított.

Feloldás után

Mikrobiológiai megfontolásokból a feloldott gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az elkészített oldat csak a felhasználó felelősségére tárolható, a tárolási idő 2-8 °C-on tárolva ne legyen hosszabb, mint 24 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó

Nem fagyasztható!

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml-es injekciós üveg (I. típusú üveg), fluorgyantával bevont butil gumidugóval, tömítőgyűrűvel és kék színű lepattintható védősapkával. 3 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz injekciós üvegenként.

A csomag tartalma 1, 4 és 10 injekciós üveg. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Elapraxe egyszeri alkalmazásra való oldat; 3 ml oldat 6 mg idurszulfázt tartalmaz injekciós üvegenként. Az Elapraxe intravénás infúzióként adható, használat előtt fiziológiás 9 mg/ml (0,9%) sóoldattal kell felhígítani. Ajánlott az infúzió teljes térfogatát 0,2 µm-es átfolyó szűrő alkalmazásával beadni. Az Elapraxe nem keverhető más gyógyszerekkel az infúziós berendezésben.

- A beteg testsúlya és a javasolt 0,5 mg/ttkg adag alapján kell kiszámolni, hány injekciós üveget kell felhígítani.
- Tilos felhasználni, ha az injekciós üvegben lévő oldat elszíneződött, vagy szemcsék találhatók benne. Az oldatot nem szabad felrázni!
- A kiszámított Elapraxe mennyiséget a megfelelő számú injekciós üvegből kell kiszívni.
- A szükséges Elapraxe mennyiséget 100 ml fiziológiás (9 mg/ml; 0,9%) sóoldattal kell felhígítani. Ügyelni kell arra, hogy az elkészített oldat steril maradjon, mivel az Elapraxe nem tartalmaz tartósítószeret, illetve bakteriosztatikus anyagot, aszeptikus módszert kell alkalmazni. Hígítás után az oldatot óvatosan össze kell keverni, rázni nem szabad.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Írország

8. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/365/001-003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. január 8.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. szeptember 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Shire (TK3)
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
Amerikai Egyesült Államok

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Írország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic Safety Update Reports, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott

frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
1. speciális kötelezettség: HOS (Hunter Outcome Survey – Hunter Eredményfelmérés): a rendelkezésre álló adatokat és a frissítéseket az éves újraértékelés részeként kell benyújtani.	minden év március 31-e
4. speciális kötelezettség: Az idurszulfáz újbóli beadásával kapcsolatos immunogenitási adatok benyújtása az éves újraértékelés részeként.	március 31. minden évben
5. speciális kötelezettség: Az alábbi hosszú távú klinikai végpontok értékelése, elsősorban a HOS révén. Ezek az adatok évente ismételt értékelésre, és az éves újraértékelésben az eredmények bemutatásra és megbeszélésre kerülnek. - A hosszú távú pulmonalis morbiditás (pl.: fertőzések előfordulási gyakorisága, légzésfunkció-státus) és mortalitás értékelése - A hosszú távú cardiovascularis morbiditás (pl.: események előfordulási gyakorisága, és echokardiográfiai adatok, ahol rendelkezésre állnak) és mortalitás értékelése - A hosszú távú vizelet-GAG exkréció mintázatának értékelése - A hosszú távon mért antitestszintek, izotípus és egyéb terápiás paraméterekkel való korrelációjának értékelése	március 31. minden évben

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Elaprase 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
idurszulfáz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

6 mg idurszulfáz injekciós üvegenként. 2 mg idurszulfáz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Poliszorbát 20
Nátrium-klorid
Nátrium-foszfát dibázis heptahidrát
Nátrium-foszfát monobázis monohidrát
Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

3 ml

4 × 3 ml

10 × 3 ml

6 mg/3 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Elaprase 2 mg/ml steril koncentrátum
idurszulfáz
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6 mg/3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Elaprase 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz idurszulfáz

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Elaprase és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Elaprase alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Elaprase-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Elaprase-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Elaprase és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Elaprase-t a Hunter-kórban szenvedő gyermekek és felnőttek kezelésében enzimpótlásos terápiában alkalmazzák (mukopoliszacharidózis II), amikor a szervezetben az iduronat-2-szulfatáz enzim szintje a normálisnál alacsonyabb, ezzel javítva a betegség tüneteit. Ha Ön Hunter-kórban szenved, a szervezete nem képes lebontani azt, a glükózaminoglikán nevű szénhidrátot, amelyet egyébként általában lebont, így az lassan felhalmozódik a különböző sejtekben, azok kóros működését okozva. Ez problémákat okoz a különböző szervekben, ami szövetpusztuláshoz és a szervek hibás működéséhez, illetve elégtelenségéhez vezethet. A glükózaminoglikán jellemzően a következő szervekben halmozódik fel: lép, máj, tüdő, szív és kötőszövet. Az Elaprase idurszulfáz nevű hatóanyagot tartalmaz, amely hatását úgy fejt ki, hogy pótolja a csökkent szintű enzimet, és így, az érintett sejtekben lebontja ezt a szénhidrátot.

Az enzimpótló terápiát általában hosszú távú kezelésként alkalmazzák.

2. Tudnivalók az Elaprase alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Elaprase-t

ha súlyos vagy potenciálisan életet veszélyeztető allergiás típusú reakciója volt az idurszulfázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, és ezek nem fékezhetők meg megfelelő orvosi kezeléssel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha Ön Elaprase-kezelésben részesül, az infúzió adása alatt vagy után az infúzióval összefüggő mellékhatásokat észlelhet (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások). A leggyakrabban előforduló tünetek: viszketés, kiütés, csalánkiütés, láz, fejfájás, vérnyomás emelkedés és bőrpír (kipirulás). A legtöbb esetben a tünetek megjelenése ellenére is beadhatják Önnek a gyógyszert. Amennyiben a gyógyszer adását követően allergiás mellékhatást tapasztal, azonnal tájékoztassa orvosát. Az allergiás reakciók kezelésére vagy megelőzésére kiegészítő gyógyszereket, például antihisztaminokat vagy kortikoszteroidokat kaphat.

Amennyiben súlyos allergiás reakció jelentkezik, kezelőorvosa azonnal leállítja az infúzió adását, és megkezdi a megfelelő kezelést. Lehet, hogy a kórházban kell maradnia.

Az Ön genotípusa (az emberi sejtekben található összes aktív gén alkotta genetikai struktúra, amely meghatározza egy adott személy sajátosságait, egyedi jellemzőit) befolyásolhatja a gyógyszerre adott terápiás választ, valamint ellenanyagok és infúzióval összefüggő mellékhatások kialakulásának kockázatát. Egyes esetekben kialakulhatnak úgynevezett „semlegesítő ellenanyagok”, amelyek csökkenthetik az Elaprase hatását, és ezáltal az Ön kezelésre adott választ. A kialakult ellenanyagok terápiás válasza hosszú távú hatását még nem vizsgálták. További információkért kérjük, beszéljen kezelőorvosával.

Nyilvántartás vezetése

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott készítmény nevét és a gyártási tétel számát egyértelműen fel kell tüntetni. Kétség esetén beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Egyéb gyógyszerek és az Elaprase

A gyógyszernek nincs ismert kölcsönhatása más gyógyszerekkel.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Elaprase nátriumot tartalmaz

A készítmény 11,1 mg nátriumot (a konyhasó/asztali só fő alkotóeleme) tartalmaz minden egyes injekciós üvegben. Ez a felnőttek számára javasolt napi maximális nátriumbevitel 0,6%-ának felel meg.

3. Hogyan kell alkalmazni az Elaprase-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A gyógyszert a Hunter-kór vagy egyéb örökletes anyagcserezavar kezelésében járatos orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felügyelete mellett fogják beadni Önnek.

Az infúzió ajánlott adagja testtömeg-kilogrammonként 0,5 mg (fél milligramm).

Beadás előtt az Elaprase-t fel kell hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldattal. A hígítás után a gyógyszert a vénába adják (intravénás infúzió). Az infúziót általában hetente, 1–3 óra alatt adják majd be.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekek és serdülők számára javasolt adagolás megegyezik a felnőttekével.

Ha az előírtnál több Elaprase-t alkalmazott

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az előírtnál több gyógyszert alkalmazott.

Ha elfelejtette alkalmazni az Elaprase-t

Ha kihagyott egy Elaprase infúziót, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos, és az infúzióval függ össze, egyes mellékhatások azonban súlyosak is lehetnek. Az idő múlásával az infúzióval összefüggő reakciók száma csökken.

Ha légzési nehézsége keletkezik, kékes bőrszín mellett vagy anélkül, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, és azonnal kérjen orvosi segítséget!

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhetnek):

- Fejfájás
- Kipirulás (bőrpír)
- Nehézlégzés, sípoló légzés
- Hasi fájdalom, hányinger, hányás, gyakori és/vagy laza széklet
- Mellkasi fájdalom
- Kiütés, csalánkiütés, viszketés, bőrpír
- Láz
- Infúzióval kapcsolatos reakció (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt)

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek):

- Szédülés, remegés
- Gyors szívverés, szabálytalan szívverés, kékes bőrszín
- Emelkedett vérnyomás, csökkent vérnyomás
- Nehézlégzés, köhögés, a vér alacsony oxigénszintje
- Nyelveduzzanat, emésztési zavar
- Ízületi fájdalom

- Duzzanat az infúzió beadási helyén, végtagduzzanat, az arc duzzanata

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek):

- Gyorsult légzés

Mellékhatások, amelyek előfordulási gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Súlyos allergiás reakciók

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Elapraxe-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha elszíneződést vagy bármilyen szennyeződést észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Elapraxe

A készítmény hatóanyaga az idurszulfáz, a humán iduronat-2-szulfatáz enzim egy formája. Az idurszulfatázt humán sejtvonalon, géntechnológiai eljárással állítják elő (amely azt jelenti, hogy a laboratóriumban a genetikai információt bejuttatják a sejtekbe, amelyek elkezdik előállítani a kívánt terméket).

Minden injekciós üveg Elapraxe 6 mg idurszulfázt tartalmaz. 2 mg idurszulfáz milliliterenként.

Egyéb összetevők: Poliszorbát 20, nátrium-klorid, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát és injekcióhoz való víz.

Milyen az Elapraxe külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A gyógyszer koncentrátum oldatos infúzióhoz. Átlátszó – enyhén opálos, színtelen oldat formájában, üvegből készült injekciós üvegben kerül forgalomba.

Injekciós üvegenként 3 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Az Elapraxe dobozonként 1, 4 és 10 injekciós üveget tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Írország

A gyártó

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Írország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +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
Tel/Tél: +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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
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
Tel. + 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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvében elérhető Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az alkalmazással, tárolással és megsemmisítéssel kapcsolatos előírások

1. Számolja ki a dózist és az ehhez szükséges Elapraxe injekciós üvegek számát.
2. Hígítsa fel a szükséges Elapraxe koncentrátum teljes mennyiségét 100 ml 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal. Ajánlott az infúzió teljes térfogatát 0,2 µm-es átfolyó szűrő alkalmazásával beadni. Ügyelni kell arra, hogy az elkészített oldat steril maradjon, mivel az Elapraxe nem tartalmaz tartósítószer, illetve bakteriosztatikus anyagot; aseptikus módszert kell alkalmazni. Hígítás után az oldatot óvatosan össze kell keverni, rázni nem szabad.
3. Beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy az oldat nem tartalmaz-e látható csapadékot vagy nem mutat-e elszíneződést. Ne rázza!
4. Ajánlott a gyógyszer beadását a lehető leghamarabb megkezdeni. A felhígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 8 óráig igazolt, 25 °C hőmérsékleten.
5. Tilos az Elapraxe-t ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerrel együtt beadni.
6. Csak egyszeri használatra. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.