

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Elaprased 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 6 mg idursulfazės. Kiekviename ml yra 2 mg idursulfazės\*.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 0,482 mmol natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

\*idursulfazė gaminama rekombinantinės DNR technologijos būdu tęstinėse žmogaus ląstelių kultūrose.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).  
Skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis, bespalvis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Elaprased yra skirtas ilgalaikiam pacientų, sergančių Hunter'io sindromu (II tipo mukopolisacharidoze, MPS II) gydymui.

Heterozigotinės moterys klinikiuose tyrimuose nebuvo tirtos.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį gydymą turi prižiūrėti gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas, patyręs pacientų su MPS II liga ar kitomis paveldimomis metabolinėmis ligomis gydyme.

#### Dozavimas

Elaprased yra skiriama 0,5 mg/kg kūno svorio doze kas savaitę intraveninės infuzijos būdu per 3 valandas. Infuzijos laikas gali būti palaipsniui sumažinamas iki 1 valandos, jei nestebimos su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo instrukciją žr. 6.6 skyriuje.

Infuzijos namuose galimybę galima apsvarstyti tiems pacientams, kurie buvo gydomi ligoninėje keletą mėnesių ir kurie gerai toleruoja infuzijas. Infuzijos namuose turi būti atliekamos prižiūrint gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui.

#### Ypatingos populiacijos

*Senyvo amžiaus pacientai*

Klinikinės patirties vyresniems kaip 65 metų amžiaus pacientams nėra.

*Pacientai su sutrikusia inkstų arba kepenų funkcija*

Klinikinės patirties pacientams su sutrikusia inkstų ar kepenų funkcija nėra (žr. 5.2 skyrių).

*Vaikų populiacija*

Dozė vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems, yra 0,5 mg/kg kūno svorio kartą per savaitę.

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Sunkus arba gyvybei pavojingas padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, jeigu padidėjęs jautrumas nekontroliuojamas.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Su infuzija susijusios reakcijos

Pacientams, gydytiems idursulfaze, gali išsivystyti su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu dažniausios su infuzija susijusios reakcijos buvo odos reakcijos (bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė), karščiavimas, galvos skausmas, hipertenzija ir paraudimas. Su infuzija susijusios reakcijos buvo gydytos arba sumažintos lėtinant infuzijos greitį, sustabdant infuziją arba skiriant vaistinius preparatus, tokius kaip antihistamininiai, antipiretikai, kortikosteroidai mažomis dozėmis (prednizolonas ir metilprednizolonas) arba purškiami beta-agonistai. Klinikinių tyrimų metu nei vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl su infuzija susijusių reakcijų.

Pacientams sergantiems sunkia kvėpavimo takų liga infuzija turi būti skiriama ypatingai atsargiai. Šie pacientai turi būti atidžiai stebimi ir infuzija turi būti atliekama tinkamoje klinikinėje aplinkoje. Prižiūrint ir gydant tokius pacientus turi būti imamasi atsargumo apribojant arba atidžiai stebint antihistamininių ar kitų sedatyvinių vaistinių preparatų vartojimą. Kai kuriais atvejais gali būti reikalingas teigiamo kvėpavimo takų slėgio palaikymas.

Pacientams, kuriems pasireiškia ūminis febrilus kvėpavimo takų susirgimas, turi būti sprendžiama dėl infuzijos atidėjimo. Pacientams, kuriems skiriamas palaikomasis gydymas deguonimi, šis gydymas infuzijos metu turi būti prieinamas pasireiškus su infuzija susijusioms reakcijoms.

Anafilaktoidinės / anafilaksinės reakcijos

Keliems pacientams, gydytiems idursulfaze, iki kelių metų po to, kai buvo pradėtas gydymas, buvo stebimos anafilaktoidinės / anafilaksinės reakcijos, kurios gali tapti pavojingomis gyvybei. Vėliau pasireiškiantys anafilaktoidinių / anafilaksinių reakcijų simptomai ir požymiai buvo stebimi iki 24 valandų po pradinės reakcijos. Jei atsiranda anafilaktoidinė / anafilaksinė reakcija, infuzija turi būti nedelsiant sustabdoma ir pradedamas tinkamas gydymas ir stebėjimas. Turi būti laikomasi ūmių būklių gydymo naujausių medicininių standartų. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkios ar atsparios gydymui anafilaktoidinės / anafilaksinės reakcijos, gali reikėti ilgesnio klinikinio stebėjimo. Pacientai, kuriems pasireiškė anafilaktoidinės / anafilaksinės reakcijos, atnaujinus idursulfazės skyrimą, turi būti gydomi labai atsargiai, šių infuzijų metu turi dalyvauti tinkamai apmokytas personalas ir turi būti paruošta įranga netikėtam gaivinimui (įskaitant epinefriną). Sunkus arba galimai gyvybei pavojingas padidėjęs jautrumas yra kontraindikacija dar kartą skirti vaistinio preparato, jeigu padidėjęs jautrumas nekontroliuojamas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientai su pilna delecija arba didelės apimties genotipo persitvarkymu

Vaikams su pilna delecija arba didelės apimties genotipo persitvarkymu yra didelė antikūnų, įskaitant neutralizuojančių antikūnų, kurie susidaro kaip atsakas į idursulfazės ekspoziciją, susidarymo tikimybė. Yra didesnė tikimybė, kad šį genotipą turintiems pacientams, lyginant su pacientais, turinčiais misens genotipą, pasireiškis su infuzija susiję nepageidaujami reiškiniai ir jiems būdingas

prislopintas atsakas, kuris vertinamas pagal glikozaminoglikanų pasišalinimo su šlapimu sumažėjimą, kepenų dydį ir blužnies tūrį. Pacientų gydymą reikia svarstyti individualiai (žr. 4.8 skyrių).

#### Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra 0,482 mmol (arba 11,1 mg) natrio. Tai atitinka 0,6 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Nebuvo atlikta jokių vaistinių preparatų sąveikos su idursulfaze tyrimų.

Remiantis metabolizmu ląstelių lizosomose idursulfazė neturėtų būti citochromo P450 veikiamų reakcijų substratas.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie idursulfazės vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu idursulfazės geriau nevertoti.

#### Žindymas

Nežinoma, ar idursulfazė išskiriama į motinos pieną. Esami tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad idursulfazė išskiriama į pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo idursulfaze.

#### Vaisingumas

Nebuvo stebėta jokie poveikio vaisingumui tyrimuose su žiurkių patinėliais.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Idursulfazė gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo paminėtos 32 pacientams, gydytiems idursulfazės 0,5 mg/kg doze vieną kartą per savaitę, TKT024 II/III fazės 52 savaitių placebo kontroliuojamame tyrime beveik visos buvo lengvo ar vidutinio sunkumo. Dažniausiai pasitaikė su infuzija susijusios reakcijos, po iš viso skirtų 1580 infuzijų buvo paminėtos 202 reakcijos 22 pacientam iš 32. Placebo grupėje buvo minėtos 128 su infuzija susijusios reakcijos 21 pacientui iš 32 po iš viso 1612 skirtų infuzijų. Kadangi po vienos infuzijos galėjo atsirasti daugiau nei viena su infuzija susijusi reakcija, aukščiau nurodyti skaičiai gali viršyti tikrąjį su infuzija susijusių reakcijų dažnį. Susijusios reakcijos placebo grupėje savo pobūdžiu ir sunkumu buvo panašios į tas, kurios pasireiškė gydytų pacientų grupėje. Dažniausios su infuzija susijusios reakcijos buvo odos reakcijos (bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė ir eritema), karščiavimas, paraudimas, švokštimas, dispnėja, galvos skausmas, vėmimas, pilvo skausmas, pykinimas ir krūtinės skausmas. Su infuzija susijusių reakcijų dažnis mažėjo tęsiant gydymą.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra pateikiamos 1 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis pateikiamas kaip labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) arba nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki

<1/100). Nepageidaujamos reakcijos pasireiškimas kaip dažnas vienam pacientui yra apibrėžiamas pagal gydytų pacientų skaičių. Kiekvienoje grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal jų sunkumo pobūdį. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios tik po to, kai jis buvo pateiktas rinkai, taip pat įtrauktos į lentelę su dažnio kategorija „dažnis nežinomas“ (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios klinikinių tyrimų metu ir po to, kai Elaprase buvo pateiktas rinkai**

Organų sistemų klasės	Nepageidaujama reakcija (pageidaujamas terminas)			
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>				
				Anafilaktoidinė / anafilaksinė reakcija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>				
	galvos skausmas	galvos svaigimas, drebulys		
<b>Širdies sutrikimai</b>				
		cianozė, aritmija, tachikardija		
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>				
	veido ir kaklo paraudimas	hipertenzija, hipotenzija		
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>				
	švokštimas, dispnėja	hipoksija, bronchospazmas, kosulys	tachipnėja	
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>				
	pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas, vėmimas	liežuvio tinimas, dispepsija		
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>				
	dilgėlinė, bėrimas, niežėjimas, eritema			
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>				
		šąnarių skausmas		
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>				
	karščiavimas, krūtinės skausmas	infuzijos vietos patinimas, veido edema, periferinė edema		
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>				
	su infuzija susijusi reakcija			

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Klinikinių tyrimų metu sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė iš viso 5 pacientams, kuriems buvo skirta 0,5 mg/kg dozė kas savaitę arba kas antrą savaitę. Keturiems pacientams išsivystė hipoksijos epizodai vienos ar kelių infuzijų metu, 3 pacientams su sunkia kartu esančia kvėpavimo takų obstrukcine liga (2 pacientai su tracheostomija) buvo reikalinga deguonies terapija. Sunkiausias epizodas pasireiškė pacientui su kvėpavimo takų ligos su karščiavimu metu, ji buvo susieta su hipoksija infuzijos metu, dėl kurios pasireiškė trumpi traukuliai. Ketvirtam pacientui, kuris sirgo lengvesne kartu esančios ligos forma, nepageidaujamos reakcijos savaime išnyko iš karto nutraukus infuziją. Šios reakcijos nepasikartojė kitų infuzijų metu sulėtinus infuzijos greitį ir prieš infuziją

skiriant vaistinius preparatus, tokius kaip steroidai mažomis dozėmis, antihistamininiai ir purškiami beta agonistai. Penktam pacientui, kuriam kartu buvo kardiopatija, tyrimo metu buvo nustatyti priešlaikiniai skilveliniai kompleksai ir plaučių embolija.

Po vaisto patekimo į rinką buvo pranešimų apie anafilaktoidines / anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Yra didesnė tikimybė, kad pacientams su pilna delecija arba didelės apimties genotipo persitvarkymu pasireikš su infuzija susiję nepageidaujami reiškiniai (žr. 4.4 skyrių).

#### Imunogeniškumas

Visų 4 klinikinių tyrimų metu (TKT008, TKT018, TKT024 ir TKT024EXT) 53 iš 107 pacientų (50%) išsivystė anti-idursulfazės IgG antikūnai. Bendras neutralizuojančių antikūnų dažnis buvo 26 iš 107 pacientų (24 %).

TKT024/024EXT tyrimų duomenų *post-hoc* imunogeniškumo analizė parodė, kad 51 % (32 iš 63) pacientų, gydytų 0,5 mg/kg per savaitę idursulfazės doze, anti-idursulfazės antikūnai buvo nustatyti ne mažiau kaip 1 kraujo mėginyje, o 37 % (23 iš 63) šie antikūnai buvo nustatyti ne trumpiau kaip per 3 tyrimo vizitus iš eilės. Dvidešimt vienam procentui (13 iš 63) bent kartą buvo nustatyti neutralizuojantys antikūnai, o 13 % (8 iš 63) neutralizuojantys antikūnai buvo nustatyti ne trumpiau kaip per 3 tyrimo vizitus iš eilės.

Klinikinio tyrimo HGT-ELA-038 metu buvo vertinamas imunogeniškumas vaikams nuo 16 mėnesių iki 7,5 metų amžiaus. 53 savaitių tyrimo metu 67,9 % (19 iš 28) pacientų buvo paimta ne mažiau kaip vienas kraujo tyrimas, kuriame buvo nustatyti antikūnai prieš idursulfazę ir 57,1 % (16 iš 28) buvo nustatyti antikūnai mažiausiai trijų iš eilės tyrimo vizitų metu. Penkiasdešimt keturiems procentams pacientų buvo nustatyti neutralizuojantys antikūnai mažiausiai vieną kartą ir pusei pacientų buvo nustatyti neutralizuojantys antikūnai mažiausiai trijų iš eilės tyrimo vizitų metu.

Visiems pacientams su pilna delecija arba didelės apimties genotipo persitvarkymu susidarė antikūnai, o daugumai pacientų (7 iš 8) taip pat buvo nustatyti neutralizuojantys antikūnai mažiausiai 3 iš eilės atliktų tyrimų metu. Visiems pacientams su „rėmelio poslinkio“ arba splaisingo vietų genotipo mutacijomis taip pat susidarė antikūnai, o 4 iš 6 pacientų taip pat buvo nustatyti neutralizuojantys antikūnai mažiausiai 3 iš eilės atliktų tyrimų metu. Pacientai, kuriems nesudarė antikūnai, priklausė išimtinai genotipo su misens mutacija grupei (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių).

#### Vaikai

Vaikams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į pasireiškusias suaugusiems.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

## **4.9 Perdozavimas**

Informacijos apie Elaprąse perdozavimą nedaug. Duomenys rodo, kad kai kuriems pacientams dėl perdozavimo gali pasireikšti anafilaktoidinė reakcija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai – fermentai, ATC kodas – A16AB09.

#### Veikimo mechanizmas

Hunter'io sindromas yra su X chromosoma susijusi liga, kurią sukelia nepakankamas lizosominio fermento iduronato-2-sulfatazės kiekis. Iduronato-2-sulfatazės funkcija yra katabolizuoti glikozaminoglikanus (GAG) – dermatansulfatą ir heparansulfatą, skaidant su oligosacharidais surištas sulfato dalis. Dėl iduronato-2-sulfatazės fermento trūkumo arba nepakankamo jo kiekio pacientams su Hunter'io sindromu glikozaminoglikanai palaipsniui kaupiasi ląstelėse, dėl to sąlygojamas ląstelių didėjimas, organomegalija, audinių irimas ir organų sistemų disfunkcija.

Idursulfazė yra išgryninta lizosominio fermento iduronato-2-sulfatazės forma, kuri gaminama žmogaus ląstelių kultūrose glikozilinimo būdu, kuri yra analogiška natūraliam fermentui. Idursulfazė yra sekretuojama kaip 525 amino rūgščių glikoproteinas bei kuriame yra 8 N-surištos glikozilinimo vietos, kurias užima kompleksinės, hibridinės ir didelio manozės kiekio tipo oligosacharidinės grandinės. Idursulfazės molekulinis svoris yra maždaug 76 kD.

Pacientų su Hunter'io sindromu gydymo idursulfaze į veną metu, gaunamas egzogeninis fermentas, kuris patenka į ląstelių lizosomas. Manozės-6-fosfato (M6F) liekanos oligosacharidinėse grandinėse leidžia specifinį fermento jungimąsi prie M6F receptorių ant ląstelių paviršiaus, ko pasėkoje vyksta fermento patekimas į ląstelę, toliau į intraląstelines lizosomas bei susikaupusių GAG katabolizmas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Elaprase saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas trijų klinikinių tyrimų metu: dviejų randomizuotų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų (TKT008 ir TKT024), kuriuose dalyvavo suaugusieji ir vyresni nei 5 metų amžiaus vaikai, bei vieno atviro saugumo tyrimo (HGT-ELA-038), kuriame dalyvavo vaikai nuo 16 mėnesių iki 7,5 metų amžiaus, metu.

Iš viso 108 pacientai vyrai su Hunter'io sindromu ir plačiu simptomų spektru dalyvavo dviejuose atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, 106 pacientai tęsė gydymą dviejuose atvirose tęstiniuose tyrimuose.

#### *TKT024 tyrimas*

52 savaitių, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame klinikiniame tyrime 96 pacientai, kurių amžius buvo 5-31 metai, gavo Elaprase 0,5 mg/kg dozę kas savaitę (n=32), 0,5 mg/kg dozę kas antrą savaitę (n=32) arba placebo (n=32). Tyrime dalyvavo pacientai su nustatytu iduronato-2-sulfatazės fermento aktyvumo deficitu, forsuta gyvybine talpa (FVC) <80% ir įvairaus laipsnio ligos sunkumu.

Pirminis veiksmingumo rezultatas buvo iš dviejų komponentų sudarytas balas, paremtas pakitimo laipsnių nuo pradinio vertinimo taško iki tyrimo pabaigos suma, vertinant atstumą, nueitą per šešias minutes (6 minučių ėjimo testas), matuojant išvermę ir forsutos gyvybinės talpos tūrį (FVC) procentais, kaip plaučių funkcijos rodiklį. Šis rezultatas pacientams, kurie gavo gydymą kas savaitę ryškiai skyrėsi nuo placebo (p=0,0049).

Buvo atliktos papildomos klinikinės naudos analizės atskiriems pirminio rezultato sudėtiniais balams – absoliučios FVC pakitimai, GAG kiekio šlapime pakitimai, kepenų ir blužnies tūriai, forsuto iškvėpimo tūrio matavimas per 1 sekundę (FEV<sub>1</sub>) ir kairio skilvelio masės pakitimai. Tyrimo rezultatai pateikti 2 lentelėje.

**2 lentelė. Pagrindinio klinikinio tyrimo rezultatai, skiriant 0,5 mg/kg kas savaitę (TKT024 tyrimas)**

Rezultatas	52 savaičių gydymas 0,5 mg/kg kas savaitę			
	Svorinė riba (VR-veikimo riba) Vidurkis (SP-standartinė paklaida)		Gydymo skirtumo vidurkis lyginant su Placebo (SP)	p-vertė (lyginant su placebo)
	Idursulfazė	Placebo		
Sudėtinis (6 minučių ėjimo testas ir %FVC)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6 minučių ėjimo testas (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
% nustatyta FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC absoliutus tūris (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
GAG kiekiai šlapime (µg GAG/mg kreatinino)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
Kepenų tūrio pakitimo %	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
Blužnies tūrio pakitimo %	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Iš viso 11 iš 31 (36%) pacientų, kurie buvo gydomi kas savaitę, palyginus su 5 iš 31 (16%) pacientų placebo grupėje, FEV<sub>1</sub> padidėjimas buvo mažiausiai 0,2 l tyrimo pabaigoje arba prieš jam baigiantis, kas rodo su doze susijusį kvėpavimo takų obstrukcijos pagerėjimą. Pacientams, gydytiems kas savaitę, buvo stebimas kliniškai ryškus, vidutiniškai 15% FEV<sub>1</sub> padidėjimas tyrimo pabaigoje.

GAG kiekiai šlapime susinormalizavo žemiau viršutinės normos ribos (kuri yra 126,6 µg GAG/mg kreatinino) 50% pacientų, gavusių gydymą kas savaitę.

Iš 25 pacientų, kurių kepenys pradžioje buvo ryškiai padidėjusios, bei kurie gavo gydymą kas savaitę, 80% (20 pacientų) pacientų tyrimo pabaigoje buvo nustatytas kepenų tūrio sumažėjimas iki normalaus.

Iš 9 pacientų, gavusių gydymą kas savaitę bei su ryškiai padidėjusia blužnimi tyrimo pradžioje, 3 pacientams tyrimo pabaigoje blužnies tūriai tapo normalūs.

Apytiksliai pusei pacientų, gavusių gydymą kas savaitę (15 iš 32, 47%), gydymo pradžioje buvo kairio skilvelio hipertrofija, apibrėžiama LVM rodikliu >103 g/m<sup>2</sup>. 6 iš jų (40%) LVM tapo normalus tyrimo pabaigoje.

Šio tyrimo (TKT024EXT) pratęsimo metu visiems pacientams buvo skiriama idursulfazės kartą per savaitę iki 3,2 metų laikotarpyje.

Pacientams, kuriems TKT024 tyrimo metu atsitiktiniu būdu buvo paskirta kartą per savaitę vartoti idursulfazę, atlikus šešių minučių ėjimo mėginį (6MĖM), geriausias vidutinis rezultatas, lyginant su atstumu, tiriamųjų nueitu prieš tyrimo pradžią, nustatytas 20-ą tyrimo mėnesį, o didžiausia vidutinė numatyta FVC (forsuota gyvybinė plaučių talpa) procentais – 16-ą tyrimo mėnesį.

Ištyrus visus pacientus, statistiškai reikšmingas vidutinis skirtumas tarp rezultatų, gautų prieš gydymo pradžią (pacientams, kurie TKT024 tyrimo metu vartojo idursulfazę, tyrimo pradžia laikyta TKT024 tyrimas, o TKT024 placebo grupės pacientams tyrimo pradžia laikyta 53-a savaitė) ir tiriamuoju



momentu, nustatytas daugumai tiriamųjų momentų metu, pacientams atlikus 6MĖM. Vidutinis skirtumas tarp atstumo, tiriamųjų nueito prieš tyrimo pradžią, ir atstumo, nueito tiriamuoju momentu, buvo nuo 13,7 m iki 41,5 m (geriausi rezultatai nustatyti 20 tyrimo mėnesį) ir, atitinkamai, nuo 6,4 % iki 13,3 % pradinio rezultato (geriausi rezultatai nustatyti 24 tyrimo mėnesį). Daugumos tiriamųjų momentų rezultatai parodė, kad pacientai, TKT024 tyrimo metu gydyti kartą per savaitę, labiau padidino atstumą, nueinamą per 6MĖM, nei kitų dviejų grupių tiriamieji.

Ištyrus visus pacientus, nustatyta, kad vidutinė numatyta FVC procentais statistiškai reikšmingai padidėjo 16-ą tyrimo mėnesį. 36-ą tyrimo mėnesį FVC rezultatai vėl buvo panašūs į tuos, kurie buvo nustatyti prieš tyrimo pradžią. Pacientų, kurių plaučių funkcija prieš tyrimo pradžią buvo pati blogiausia (vertinant FVC procentais), tyrimo pabaigoje išmatuotos FVC vertės mažiausiai skyrėsi nuo pradinių, palyginti su kitų tiriamųjų.

Statistiškai reikšmingas teigiamas FVC, vertintos litrais, pokytis nuo tyrimo pradžios nustatytas daugumos vizitų metu visoms tyrimo grupėms ir kiekvienai ankstesniojo TKT024 tyrimo grupei. Vidutinis FVC pokytis buvo nuo 0,07 l iki 0,31 l (nuo 6,3 % iki 25,5 % pradinio rezultato), geriausi rezultatai nustatyti 30 tyrimo mėnesį. Didžiausias teigiamas pokytis (vertinant FVC vertes ir pokyčio procentinę išraišką) buvo pacientų, TKT024 tyrimo metu gydytų kartą per savaitę visų tiriamųjų momentų metu.

Paskutinio TKT024 tyrime dalyvavusių pacientų apsilankymo metu nustatyta, kad 21 pacientui iš 31, vaistą vartojusio kartą per savaitę, 24 pacientams iš 32, gydytų kas antrą savaitę, ir 18 pacientų iš 31, buvusių TKT024 placebo grupėje, glikozaminoglikanų (GAG) kiekis šlapime tapo normalus ir nesiekė viršutinės normos ribos. GAG kiekio sumažėjimas šlapime buvo anksčiausias požymis, rodantis pagerėjusią pacientų, gydytų idursulfaze, klinikinę būklę. Didžiausias GAG kiekio pokytis visose tiriamųjų grupėse nustatytas per pirmuosius 4 gydymo mėnesius, 4-36 gydymo mėnesių metu pokytis buvo nedidelis. Kuo didesnis GAG kiekis šlapime buvo prieš tyrimo pradžią, tuo labiau jis sumažėjo po gydymo idursulfaze.

Kepenų ir blužnies dydžio sumažėjimas, nustatytas TKT024 tyrimo pabaigoje (53 savaitę), išliko ir tyrimo pratęsimo metu (TKT024EXT) visiems pacientams, nepriklausomai nuo to, koks gydymas jiems buvo skirtas pirmojo tyrimo metu. 73 % pacientų (52 iš 71), kuriems prieš tyrimo pradžią buvo nustatyta hepatomegalija, 24 gydymo mėnesį kepenų dydis tapo normalus. Didžiausias anksčiau gydytų pacientų kepenų dydžio sumažėjimas buvo nustatytas 8 tyrimo mėnesio metu, o 36 mėnesį buvo pastebėtas nedidelis kepenų dydžio padidėjimas. Kepenų dydis sumažėjo visiems pacientams, nepriklausomai nuo jų amžiaus, ligos sunkumo, IgG antikūnų būklės arba neutralizuojančių antikūnų kiekio. 9,7 % pacientų, kuriems buvo nustatyta splenomegalija ir kurie TKT024 tyrimo metu buvo gydyti kartą per savaitę, blužnies dydis tapo normalus 12 ir 24 gydymo mėnesį.

Vidutinis kairiojo skilvelio masės indeksas kiekvienoje TKT024 grupėje išliko stabilus visus 36 gydymo idursulfaze mėnesius.

Atlikus TKT024 ir TKT024EXT tyrimų *post-hoc* imunogeniškumo analizę (žr. 4.8 skyrių), pacientams buvo nustatyta arba misens (angl. *mis-sense*) mutacija, arba rėmelio poslinkio / nonsens (angl. *frameshift / nonsense*) mutacija. Idursulfazės pavartojus 105 savaites, nei antikūnų būklė, nei genotipas neturėjo įtakos kepenų ir blužnies dydžio sumažėjimui arba nueitam atstumui, įvertinamam 6 minučių ėjimo testo metu, ir forsutos gyvybinės plaučių talpos tyrimo rezultatams. Pacientams, kuriems buvo patvirtinti antikūnai, su šlapimu pašalinama mažiau glikozaminoglikanų negu pacientams, kuriems antikūnai nebuvo patvirtinti. Ilgalaiskis antikūnų susidarymo poveikis klinikinėms baigtims nebuvo nustatytas.

#### *HGT-ELA-038 tyrimas*

Tai buvo atviras, daugiacentris, vienos grupės idursulfazės infuzijų Hunter sindromu sergantiems 16 mėnesių – 7,5 metų amžiaus vyriškos lyties pacientams tyrimas.

Gydymas idursulfaze sumažino iki 60 % glikozaminoglikanų pašalinimą su šlapimu bei kepenų ir blužnies dydį: rezultatai buvo palyginti su duomenimis, gautais tyrimo TKT024 metu. Sumažėjimas

buvo stebimas iki 18 savaitės ir išliko iki 53 savaitės. Pacientams, kuriems susidarė dideli antikūnų titrai, buvo stebimas mažesnis atsakas į gydymą idursulfaze, vertinamas pagal glikozaminoglikanų pasišalinimą su šlapimu bei kepenų ir blužnies dydį.

#### *Pacientų genotipų analizės HGT-ELA-038 tyrime*

Pacientai buvo sugrupuoti į toliau nurodytas grupes: misens mutacijos (13), pilnos delecijos arba didelės apimties persitvarkymo mutacijos (8) ir „rėmelio poslinkio“ arba splaisingo vietų mutacijos (5). Vienas pacientas buvo nepriskirtas (arba) nepriskiriamas jokiai grupei.

Pilna delecija arba didelės apimties persitvarkymo genotipas dažniausiai buvo susijęs su dideliu antikūnų titro bei idursulfazę neutralizuojančių antikūnų susidarymu ir labiausiai slopino atsaką į vaistinį preparatą. Tačiau, remiantis antikūnų atsaku ar genotipu, nebuvo galima tiksliai numatyti individualios klinikinės baigties.

Nėra klinikinių duomenų, rodančių naudą neurologiniams šios ligos simptomams.

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Idursulfazė yra pasisavinama selektyviu receptoriais veikiamu mechanizmu, jungiantis prie manozės-6-fosfato receptorių. Patekus į ląsteles vaistas patenka į ląstelių lizosomas, taip apribojant baltymo pasiskirstymą. Idursulfazės irimas vyksta gerai žinomu baltymų hidrolizės mechanizmu, gaunant trumpus peptidus ir amino rūgštis, dėl to inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas neturėtų veikti idursulfazės farmakokinetikos.

Farmakokinetiniai rodikliai, išmatuoti pirmosios infuzijos 1 savaitės TKT024 (0,5 mg/kg per savaitę grupės) ir HGT-ELA-038 tyrimų metu pateikti atitinkamai 3 ir 4 lentelėse pagal amžių ir kūno svorį.

**3 lentelė. Farmakokinetiniai rodikliai pagal amžių 1 savaitę TKT024 ir HGT-ELA-038 tyrimuose**

	Tyrimas			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Amžius (metai)	1,4–7,5 (n=27)	5–11 (n=11)	12–18 (n=8)	> 18 (n=9)
C <sub>max</sub> (µg/ml) Vidurkis ± SD	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
AUC <sub>0-∞</sub> (min*µg/ml) Vidurkis ± SD	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (ml/min/kg) Vidurkis ± SD	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V <sub>ss</sub> (ml/kg) Vidurkis ± SD	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Pacientai, dalyvaujantys TKT024 ir HGT-ELA-038 tyrimuose, taip pat buvo suskirstyti pagal penkias kūno svorio kategorijas, kaip nurodyta toliau lentelėje:

**4 lentelė. Farmakokinetiniai rodikliai pagal kūno svorį 1 savaitę TKT024 ir HGT-ELA--038 tyrimuose**

Svoris (kg)	<20 (n=17)	≥ 20 ir < 30 (n=18)	≥ 30 ir < 40 (n=9)	≥ 40 ir < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C <sub>max</sub> (µg/ml) Vidurkis ± SD	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
AUC <sub>0-∞</sub> (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) Vidurkis ± SD	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Didesnis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrai (V<sub>ss</sub>) buvo stebimas mažesnio svorio grupėse.

Apskritai nepastebėtas akivaizdus amžiaus ar kūno svorio poveikis nei idursulfazės sisteminei ekspozicijai, nei klirenso rodikliui.

**5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Iprastų farmakologinio saugumo, vienkartinės dozės toksiškumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi, ir toksinio poveikio vyrų vaisingumui iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio neštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė.

Tyrimų su gyvūnais metu buvo nustatyta, kad idursulfazė patenka į motinos pieną.

**6. FARMACINĖ INFORMACIJA****6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Polisorbatas 20  
Natrio chloridas  
Dinatrio fosfatas heptahidratas  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas  
Injekcinis vanduo

**6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

**6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai  
Cheminis ir fizinis stabilumas buvo stebėtas 8 valandas esant 25 temperatūrai.

**Po praskiedimo**

Mikrobiologinio saugumo požiūriu, atidarius, praskiestas preparatas turi būti sunaudojamas iš karto. Jei nesunaudojamas iš karto, saugojimo laikas ir sąlygos prieš naudojimą turi būti vartotojo atsakomybėje ir negali būti ilgesnės nei 24 valandos esant 2 °C – 8 °C temperatūrai.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C)

Negalima užšaldyti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

5 ml flakonas (I tipo stiklas) su kamščiu (fluoruota derva dengta butilo guma), vienos dalies sandarikliu ir mėlynu nuplėšiamu dangteliu. Kiekviename flakone yra 3 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

Pakuotės dydžiai: 1, 4 ir 10 flakonų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Kiekvienas Elaprased flakonas yra skirtas tik vienkartiniam naudojimui ir kiekviename flakone yra 3 ml tirpalo su 6 mg idursulfazės. Elaprased yra skirtas infuzijai į veną ir prieš vartojimą turi būti skiedžiamas su 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Rekomenduojama, kad visas infuzijos tūris būtų skiriamas per infuzinę sistemą su 0,2 µm filtru. Elaprased infuzijos negalima skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais toje pačioje infuzijos sistemoje.

- Nustatomas flakonų, reikalingų praskiedimui, skaičius, remiantis individualiu paciento svoriu ir rekomenduojama 0,5 mg/kg doze.
- Jei tirpalo spalva flakonuose yra pasikeitusi arba jei yra nuosėdų, naudoti negalima. Tirpalo negalima kratyti.
- Ištraukiamas apskaičiuotas Elaprased tūris iš atitinkamo kiekio flakonų.
- Bendras reikalingas Elaprased tūris praskiedžiamas 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido infuziniame tirpale. Turi būti imamasi atsargumo priemonių užtikrinant paruoštų tirpalų sterilumą, kadangi Elaprased sudėtyje nėra konservantų ar bakteriostatinių medžiagų; turi būti laikomasi aseptinės technikos. Praskiedus tirpalas turėtų būti švelniai sumaišomas, bet ne kratomas.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

Shire Human Genetic Therapies AB

Vasagatan 7

111 20 Stockholm

Švedija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/06/365/001-003

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIO DATA**

Registravimo data 2007 m. sausio 8 d.

Paskutinio parregistravimo data 2016 m. rugsėjo 9 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,  
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Shire  
300 Shire Way  
Lexington, MA 02421  
JAV

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir vėlesniuose jo atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO  
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

## E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 8 d., registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
1-as specifinis įsipareigojimas: Hunter ligos išeičių apžvalga (HOS, <i>Hunter Outcome Survey</i> ): turimi duomenys ir atnaujinimai bus pateikti kasmetinio vertinimo metu.	Kasmet kovo 31 d.
4-as specifinis įsipareigojimas: kasmetinio vertinimo metu pateikti duomenis, susijusius su imunogenišku, po pakartotinio idursulfazės skyrimo.	Kasmet kovo 31 d
5-as specifinis įsipareigojimas: įvertinti šiuos ilgalaikius klinikinius rezultatus, pirmiausiai taikant HOS. Šie duomenys bus pakartotinai įvertinti ir išvados bus pateikiamos ir aptariamoms kasmetinio vertinimo metu. <ul style="list-style-type: none"><li>- Ilgalaikio sergamumo plaučių ligomis (pvz., infekcijų dažnis, plaučių funkcinė būklė) ir mirtingumo įvertinimas</li><li>- Ilgalaikio sergamumo širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis (pvz., atvejų dažnis ir echokardiografijos duomenys, kur įmanoma) ir mirtingumo įvertinimas</li><li>- Ilgalaikio GAG išskyrimo su šlapimu pobūdžių įvertinimas</li><li>- Ilgalaikio antikūnų lygmens, izotipo ir koreliacijos su kitais terapiniais parametrais įvertinimas</li></ul>	Kasmet kovo 31 d



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Elaprase 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
idursulfazė

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 6 mg idursulfazės. Kiekviename ml yra 2 mg idursulfazės.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Polisorbatas 20  
Natrio chloridas  
Dinatrio fosfatas heptahidratas  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas  
Injekcinis vanduo

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vienkartiniam naudojimui  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti į veną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Shire Human Genetic Therapies AB  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Elaprane 2 mg/ml sterilus koncentratas  
idursulfazė  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot (numeris)

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

6 mg/3 ml

**6. KITA**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Elaprased 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui idursulfazė

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką, arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Elaprased ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Elaprased
3. Kaip vartoti Elaprased
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Elaprased
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Elaprased ir kam jis vartojamas

Elaprased yra naudojamas pakaitinei fermentų terapijai gydant Hunter'io sindromą (II tipo mukopolisacharidozė) vaikams ir suaugusiems, kai fermentų iduronato-2-sulfatazės kiekis organizme yra mažesnis nei įprasta ir skirtas ligos simptomams palengvinti. Jei sergate Hunterio sindromu, angliavandeniu, vadinamas glikozaminoglikanu, kuris paprastai yra skaidomas kraujyje, neskaidomas ir lėtai kaupiasi įvairiose jūsų kūno ląstelėse. Dėl to ląstelės ima veikti netinkamai, taip sukeldamos problemų įvairiems jūsų kūno organams, dėl kurių gali pradėti irti audiniai ir sutrikti ar pablogėti organo veikla. Paprastai glikozaminoglikanai kaupiasi tokiuose organuose kaip blužnis, kepenys, plaučiai, širdis ir jungiamasis audinys. Kai kuriems pacientams glikozaminoglikanai taip pat kaupiasi smegenyse. Elaprased sudėtyje yra veiklioji medžiaga, vadinama idursulfaze, kuri veikia kaip žemesnio lygio fermento pakaitalas, tokiu būdu skaidydamas šį angliavandenį paveiktose ląstelėse.

Pakaitinė fermentų terapija paprastai skiriama kaip ilgalaikis gydymas.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Elaprased

##### Elaprased vartoti negalima

Jeigu Jums pasireiškė sunkios arba galimai gyvybei pavojingos alerginio tipo reakcijos idursulfazei arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) ir šių reakcijų negalima kontroliuoti tinkamu medicininio gydymu.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jei jūs esate gydomas su Elaprased, jums gali pasireikšti šalutinis poveikis infuzijos metu (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Dažniausi simptomai yra niežėjimas, bėrimas, dilgėlinė, karščiavimas, galvos skausmas, padidėjęs kraujo spaudimas ir paraudimas. Didesnę laiko dalį jums vis tiek gali būti skiriamas šis vaistas, net jei pasireiškia šie simptomai. Jei jums pasireiškia alerginiai pašaliniai poveikiai skiriant šį vaistą, jūs turite nedelsdami kreiptis į gydytoją. Jums gali būti skiriama papildomų vaistų, tokių kaip antihistamininiai ar kortikosteroidai, kurie gydys arba padės išvengti alerginio tipo reakcijų.

Jei pasireiškia sunki alerginė reakcija, jūsų gydytojas nedelsiant sustabdys infuziją ir pradės tinkamo gydymo skyrimą. Jums gali prireikti pasilikti ligoninėje.

Jūsų genotipas (visų aktyvių žmogaus ląstelėse esančių genų visuma, kuri nulemia specifines, individualias savybes) gali turėti įtakos terapiniam atsakui į šį vaistą bei antikūnų atsiradimo ir su infuzija susijusių šalutinių poveikių pasireiškimo rizikai. Tam tikrais atvejais gali susidaryti vadinamieji „neutralizuojantys antikūnai“, kurie gali sumažinti Elaprased aktyvumą ir organizmo atsaką į gydymą. Duomenų apie ilgalaikį susidariusių antikūnų poveikį atsakui į gydymą nėra. Jeigu reikia daugiau informacijos, prašome pasitarti su gydytoju.

### **Informacijos išsaugojimas**

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, sveikatos priežiūros specialistas turi aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį. Jeigu nesate tikri, pakalbėkite su savo sveikatos priežiūros specialistu.

### **Kiti vaistai ir Elaprased**

Nėra jokios žinomos sąveikos tarp šio ir kitų vaistų.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **Elaprased sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto flakone yra 11,1 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,6 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

## **3. Kaip vartoti Elaprased**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Šis vaistas Jums bus skiriamas tik prižiūrint gydytojui ar slaugytojai, kuri turi patirties gydant Hunterio sindromą ar kitus nepaveldimus medžiagų apykaitos sutrikimus.

Rekomenduojama infuzijos dozė yra 0,5 mg (pusė miligramo) kilogramui Jūsų svorio.



Elaprased prieš vartojimą turi būti praskiedžiamas su 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Po praskiedimo šio vaisto yra skiriama į veną (lašinės būdu). Infuzija įprastai trunka 1-3 valandas ir bus skiriama vieną kartą į savaitę.

### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Rekomenduojama dozė vaikams ir paaugliams yra tokia pati, kaip ir suaugusiems.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Elaprased dozę?**

Jeigu perdozavote šio vaisto, pasitarkite su gydytoju.

### **Pamiršus pavartoti Elaprased**

Jei jūs praleidote Elaprased infuziją, kreipkitės į savo gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dauguma šalutinių poveikių yra lengvi ar vidutinio sunkumo ir susiję su infuzija, tačiau kai kurie poveikiai gali būti sunkūs. Su laiku šių su infuzija susijusių reakcijų skaičius mažėja.

**Jeigu jums yra kvėpavimo problemų, su ar be odos pamėlynavimo, nedelsdami pasakykite apie tai savo gydytojui ir kreipkitės skubios medicininės pagalbos.**

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali paveikti daugiau nei 1 iš 10 žmonių) yra:

- Galvos skausmas
- Kaklo ir veido paraudimas
- Pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas
- Pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, dažnas tuštinimasis ir (arba) viduriavimas
- Krūtinės skausmas
- Dilgėlinė, bėrimas, niežėjimas, odos paraudimas
- Karščiavimas
- Su infuzija susijusi reakcija (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“)

Dažnas šalutinis poveikis (gali paveikti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių) yra:

- Galvos svaigimas, drebulys
- Dažnas širdies plakimas, nereguliarus širdies plakimas, odos melsvumas
- Padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kraujospūdis
- Kvėpavimo sunkumas, kosulys, mažas deguonies kiekis kraujyje
- Liežuvio tinimas, nevirškinimas
- Sąnarių skausmas
- Infuzijos vietos patinimas, galūnių tinimas, veido tinimas

Nedažnas šalutinis poveikis (gali paveikti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių) yra:

- Pagreitėjęs kvėpavimas

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Sunkios alerginės reakcijos

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Elaprased**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės arba dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C)

Negalima užšaldyti

Pastebėjus, kad pakito spalva ar susidarė nuosėdos, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Elaprased sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra idursulfazė, kuri yra žmogaus fermento iduronato-2-sulfatazės forma. Idursulfazė yra gaminama žmogaus ląstelių kultūrose genetinės inžinerijos būdu (tai apima genetinės informacijos patalpimą į žmogaus ląsteles laboratorijoje, kuri po to pagamins pageidaujama preparatą).

Kiekviename Elaprased flakone yra 6 mg idursulfazės. Kiekviename ml yra 2 mg idursulfazės.

Pagalbinės medžiagos yra polisorbatai 20, natrio chloridas, dinatrio fosfatai heptahidratai, natrio-divandenilio fosfatai monohidratai ir injekcinis vanduo.

### **Elaprased išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Šis vaistas yra koncentratas infuziniam tirpalui. Jis yra tiekiamas stikliniuose flakonuose kaip skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis, bespalvis tirpalas.

Kiekviename flakone yra 3 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

Elaprased yra tiekiami pakuotėse po 1, 4 ir 10 flakonų dėžutėje. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

Shire Human Genetic Therapies AB  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Švedija  
Tel. +44(0)1256 894 959  
El. p. medinfo@emea@shire.com

## Gamintojas

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

### Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

### Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

---

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

### Vartojimo, darbo su vaistiniu preparatu ir atliekų tvarkymo instrukcija

1. Apskaičiuokite bendrą dozę, kuri bus skiriama, ir reikalingą Elaprased flakonų skaičių.
2. Praskieskite bendrą reikalingą Elaprased koncentrato infuziniam tirpalui tūri 100 ml 9 mg/ml natrio chlorido infuziniame tirpale (0,9%). Rekomenduojama, kad visas infuzijos tūris būtų skiriamas per infuzinę sistemą su 0,2 µm filtru. Turi būti imamasi atsargumo priemonių užtikrinant paruoštą tirpalą sterilumą, kadangi Elaprased sudėtyje nėra konservantų ar bakteriostatinių medžiagų; turi būti laikomasi aseptinės technikos. Praskiedus tirpalas turėtų būti švelniai sumaišomas, bet ne kratomas.
3. Prieš vartojimą apžiūrėkite tirpalą dėl kietų dalelių arba spalvos pakitimo. Negalima kratyti.
4. Rekomenduojama vartojimą pradėti kaip įmanoma greičiau. Cheminis ir fizinis praskiesto tirpalo stabilumas buvo stebėtas 8 valandas esant 25 C temperatūrai.
5. Nelašinkite Elaprased kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią sistemą į veną.
6. Vienkartiniam naudojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.