

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Elaprāse 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 6 mg idursulfāzes (idursulfāse). Katrs ml satur 2 mg idursulfāzes*.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 0,482 mmol nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

* idursulfāze tiek iegūta, izmantojot rekombināto DNS tehnoloģiju ilgstoši pavairojamās cilvēku šūnās.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).
Dzidrs vai viegli lāsmojošs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Elaprāse ir indicēta, lai ilgstoši ārstētu pacientus ar Hantera sindromu (II tipa mukopolisaharidozi [MPS II]).

Klīniskajos pētījumos netika apsektas heterozigotas sievietes.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šo ārstēšanu drīkst veikt tikai tāda ārsta vai cita veselības aprūpes profesionāļa uzraudzībā, kuram ir pieredze Hantera sindroma vai citu iedzimtu vielmaiņas slimību ārstēšanā.

Devas

Elaprāse ievada katru nedēļu devā 0,5 mg/kg ķermeņa masas, izmantojot intravenozu infūziju trīs stundu laikā. Ja pacientam neattīstās ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu), infūzijas laiku var pakāpeniski samazināt līdz vienai stundai.

Ieteikumus par zāļu lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Infūziju mājās var nozīmēt pacientiem, kuri vairākus mēnešus ārstējušies klīnikā un kuriem ir laba panesība pret infūzijām. Infūzijas mājās jāveic ārsta vai cita medicīnas profesionāļa uzraudzībā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Nav klīniskas pieredzes par lietošanu pacientiem, kuru vecums pārsniedz 65 gadus.

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Nav klīniskas pieredzes par lietošanu pacientiem ar nieru vai aknu mazspēju (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pusaudžiem un bērniem noteiktā deva ir tāda pati kā pieaugušajiem, 0,5 mg/kg ķermeņa masas katru nedēļu.

Lietošanas veids

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Smaga vai dzīvībai bīstama paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, ja paaugstināto jutību nevar kontrolēt.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar idursulfāzi ārstētiem pacientiem var attīstīties ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīnisko pētījumu laikā visbiežāk sastopamās ar infūziju saistītas reakcijas bija ādas reakcijas (izsitumi, nieze, nātrene), pireksija, galvassāpes, hipertensija un pietvīkums. Ar infūziju saistītas reakcijas tika novērstas vai atvieglotas, palēninot infūzijas ātrumu, uz brīdi pārtraucot infūziju vai arī ievadot zāles, piemēram, antihistamīnu grupas līdzekļus, antipirētiķus, kortikosteroīdus mazās devās (prednizonu un metilprednizonu), vai arī, izmantojot bēta-agonistu aerosolus. Klīnisko pētījumu laikā neviens pacients nepārtrauca ārstēšanu ar infūziju saistītu reakciju dēļ.

Īpaši uzmanīgam ir jābūt, ievadot zāles pacientiem ar smagu elpošanas ceļu slimību. Šie pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, un zāles ir jāievada atbilstošā klīniskā vidē. Kontrolējot šādu pacientu stāvokli vai ārstējot viņus, ir jārīkojas ļoti piesardzīgi, ierobežojot vai arī rūpīgi kontrolējot antihistamīnu grupas līdzekļu vai citu zāļu ar nomierinošu iedarbību lietošanu. Iespējams, dažreiz būs nepieciešams nodrošināt pozitīvu spiedienu elpošanas ceļos.

Ja pacientam ir akūta elpošanas ceļu slimība, kuru pavada drudzis, ir jālemj par kārtējās infūzijas atlikšanu. Ja pacients papildus izmanto skābekli, tam ir jābūt pieejamam infūzijas laikā, gadījumā, ja attīstās ar infūziju saistīta reakcija.

Anafilaktoīdas/anafilaktiskas reakcijas

Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar idursulfāzi, vairāku gadu periodā pēc ārstēšanas sākšanas tika novērotas dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas/anafilaktiskas reakcijas. Vēlīnie anafilaktoīdu/anafilaktisko reakciju simptomi un pazīmes parādījās 24 stundu laikā pēc pirmās ievadīšanas reizes.

Anafilaktoīdas/anafilaktiskas reakcijas gadījumā injicēšana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstošā ārstēšana un novērošana. Ir jāievēro spēkā esošie neatliekamās palīdzības medicīniskie standarti.

Pacientiem ar smagu vai grūti ārstējamu anafilaktoīdu/anafilaktisku reakciju var būt nepieciešama ilgstoša klīniska novērošana. Pacientiem, kuriem ir bijušas anafilaktoīdas/anafilaktiskas reakcijas, atkārtoti lietojot ārstēšanā idursulfāzi, jāievēro piesardzība; infūzijas jāveic atbilstoši apmācītam personālam un izmantošanai ārkārtas gadījumos infūziju laikā jābūt pieejamam atdzīvināšanas aprīkojumam (tostarp epinefrīnam). Smagas vai potenciāli dzīvībai bīstamas paaugstinātas jutības gadījumā ievadīt zāles atkārtoti ir kontrindicēts, ja paaugstinātu jutību nevar kontrolēt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar pilnas delēcijas/izteiktas pārkārtošanās genotipu

Kā atbildes reakcija uz idursulfāzes ievadīšanu, pediatriem pacientiem ar pilnas delēcijas/izteiktas pārkārtošanās (*complete deletion/large rearrangement*) genotipu pastāv liela antivielu, tostarp neitralizējošu antivielu attīstības varbūtība. Pacientiem ar šo genotipu, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir kodona nomaiņas mutācijas (*missense*) genotips, pastāv lielāka ar infūziju saistītu blakusparādību rašanās iespējamība un mēdz būt lēnāka atbildes reakcija, ko novērtē pēc glikozaminoglikāna izdalīšanās samazināšanās ar urīnu, aknu izmēriem un liesas tilpuma. Lēmums par pacientu ārstēšanu jāpieņem, izvērtējot katru atsevišķu gadījumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nātrijs

Šīs zāles satur 0,482 mmol (vai 11,1 mg) nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,6% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli pētījumi par idursulfāzes mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti.

Ņemot vērā metabolismu šūnu lizosomās, idursulfāze nepiedalās citohroma P450 izraisītās mijiedarbībās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par idursulfāzes lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no idursulfāzes lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai idursulfāze izdalās cilvēka pienā. Pieejamie dati dzīvniekiem liecina par idursulfāzes izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar idursulfāzi, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Reproduktivitātes pētījumos, kuros izmantoja žurku tēviņus, ietekme uz dzīvnieku auglību netika konstatēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Idursulfāze neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības, kas attīstījās 32 pacientiem, kuri II/III fāzes 52 nedēļu garā placebo kontrolētā pētījumā TKT024 katru nedēļu saņēma 0,5 mg/kg idursulfāzes, gandrīz visas bija tikai vieglas vai vidēji smagas. Visbiežāk tika konstatētas ar infūziju saistītas reakcijas, no kurām 202 attīstījās 22 no 32 pacientiem pēc 1580 infūziju veikšanas. Placebo grupā 21 no 32 pacientiem pēc kopumā ievadītām 1612 infūzijām, tika konstatētas 128 ar infūziju saistītas reakcijas. Tā kā vienas infūzijas laikā varēja attīstīties vairāk nekā viena ar infūziju saistīta reakcija, iepriekš minētie skaitļi, ļoti iespējams, pārspīlē ar infūziju saistīto reakciju patieso sastopamību. Placebo grupā konstatētās

reakcijas pēc savas dabas un smaguma atbilda reakcijām, kas attīstījās zāles saņēmušajiem indivīdiem. Visbiežāk sastopamās ar infūziju saistītas reakcijas bija ādas reakcijas (izsitumi, nieze, nātrene un eritēma), pireksija, piesarkums, sēkšana, aizdusa, galvassāpes, vemšana, sāpes vēderā, slikta dūša un sāpes krūtīs. Terapijai turpinoties, ar infūziju saistīto reakciju sastopamība pakāpeniski samazinājās.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas formātā

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā, informāciju izklāstot atbilstoši sistēmas orgānu klasei un sastopamībai. Parādības ir atzītas par ļoti bieži sastopamām ($\geq 1/10$), bieži sastopamām ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) vai retāk sastopamām ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$). Vienam pacientam konstatētā blakusparādība ir definēta kā bieži sastopama, ņemot vērā ārstēto pacientu skaitu. Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Zāļu blakusparādības, par kurām ziņots tikai pēc zāļu laišanas tirgū, arī ir iekļautas tabulā ar sastopamības kategoriju „nav zināmi” (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamas blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas perioda pacientiem, kuri tika ārstēti ar Elapraxe

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamas blakusparādības (ieteicamais termins)			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilaktoīda/ anafilaktiska reakcija
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis, trīce		
Sirds funkcijas traucējumi		Cianoze, aritmija, tahikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	Hipertensija, hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Sēkšana, aizdusa	Hipoksija, bronhospazmas, klepus	Paātrināta elpošana	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, vemšana	Mēles pietūkums, dispepsija		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene, izsitumi, nieze, eritēma			
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis, sāpes krūšu kurvī	Pietūkums infūzijas vietā, sejas tūska, perifēra tūska		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistīta reakcija			

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Apkopojot vairāku klīnisko pētījumu rezultātus, nopietnas nevēlamas blakusparādības kopumā tika konstatētas 5 pacientiem, kuri saņēma 0,5 mg/kg katru nedēļu vai katru otro nedēļu. Četriem

pacientiem vienas vai vairāku infūziju laikā bija hipoksija, kuras novēršanai 3 pacientiem ar smagām obstruktīvām elpošanas ceļu slimībām (2 ar jau esošu traheostomiju) bija nepieciešama skābekļa terapija. Visvairākā epizode radās pacientam, kuram bija elpošanas ceļu slimība ar drudzi un bija saistīta ar hipoksiju infūzijas laikā, kuras rezultātā radās īslaicīga krampju lēkme. Ceturtajam pacientam, kura slimība bija mazāk smaga, stāvoklis spontāni uzlabojās drīz pēc infūzijas pārtraukšanas. Šīs epizodes neatkārtojās turpmākajās infūzijās, kurās palēnināja infūzijas ātrumu un pirms infūzijas ievadīja zāles, parasti steroīdu nelielā devā, antihistamīnu grupas līdzekļus, kā arī bēta-agonistu aerosolus. Piektajam pacientam ar iepriekš diagnosticētu kardiopātiju, pētījuma laikā diagnosticēja kambaru ekstrasistoles un plaušu artērijas emboliju.

Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par anafilaktoīdām/anafilaktiskām reakcijām. Sīkāku informāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar pilnas delēcijas/izteiktas pārkārtošanās genotipu pastāv lielāka ar infūziju saistītu blakusparādību rašanās iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imunogenitāte

Apkopojot 4 pētījumu (TKT008, TKT018, TKT024 un TKT024EXT) rezultātus, 53 no 107 pacientiem (50%) izveidojās IgG antivielas pret idursulfāzi. Kopumā neitralizējošās antivielas tika konstatētas 26 no 107 pacientiem (24%).

Analizējot pētījuma TKT024/024EXT post-hoc imunogenitātes datus, tika konstatēts, ka 51% (32/63) pacientu, kas lietoja idursulfāzi 0,5 mg/kg vienu reizi nedēļā, bija vismaz viens asins paraugs, kurā tika konstatētas antivielas pret idursulfāzi, un 37% (23/63) pacientu asins paraugos tika konstatētas antivielas vismaz 3 secīgās pētījuma vizītēs. Divdesmit vienam procentam (13/63) pacientu asins paraugos vismaz vienu reizi tika konstatēta neitralizējošu antivielu klātbūtne un 13% (8/63) pacientu neitralizējošu antivielu klātbūtne tika konstatēta vismaz 3 secīgās pētījuma vizītēs.

Klīniskajā pētījumā HGT-ELA-038 tika novērtēta imunogenitāte bērniem vecumā no 16 mēnešiem līdz 7,5 gadiem. Pētījumā, kas ilga 53 nedēļas, 67,9% pacientu (19 pacientiem no 28) vismaz vienā no asins paraugiem tika konstatētas antivielas pret idursulfāzi un 57,1% pacientu (15 pacientiem no 28) tika konstatētas antivielas vismaz trīs secīgās pētījuma vizītēs. Turklāt 54% pacientu tika konstatētas arī neitralizējošās antivielas asins paraugā vismaz vienā pētījuma vizītē un pusei no pacientiem asins paraugos tika konstatētas arī neitralizējošās antivielas vismaz 3 secīgās pētījuma vizītēs.

Visiem pacientiem ar pilnas delēcijas/izteiktas pārkārtošanās genotipu veidojās antivielas, un vairumam no tiem (7/8) tika konstatētas arī neitralizējošās antivielas vismaz 3 secīgos gadījumos. Visiem pacientiem ar rāmja nobīdes/savienojumu vietas mutācijas (*frameshift/splice site mutation*) genotipu veidojās antivielas un 4 no 6 pacientiem tika konstatētas arī neitralizējošās antivielas vismaz 3 secīgās pētījuma vizītēs. Antivielas netika konstatētas tikai to pacientu grupā, kuriem bija kodona nomaiņas mutācijas (*missense*) genotips (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriskajā populācijā novērotās blakusparādības kopumā bija līdzīgas kā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Informācija par Elaprāse pārdozēšanas gadījumiem ir ierobežota. Pierādījumi liecina, ka dažiem pacientiem pārdozēšanas dēļ var rasties anafilaktoīda reakcija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi – enzīmi, ATK kods: A16AB09.

Darbības mehānisms

Hantera sindroms ir ar X hromosomu saistīta slimība, ko rada nepietiekams lizosomu enzīma iduronāta-2-sulfatāzes daudzums. Atdalot oligosaharīdam pievienotās sulfātu grupas, iduronāta-2-sulfatāze sadala glikozaminoglikānus (GAG): dermatāna sulfātu un heparāna sulfātu. Tā kā Hantera sindroma slimniekiem iduronāta-2-sulfatāzes nav vai arī šis enzīms ir nepietiekamā daudzumā, glikozaminoglikāni pakāpeniski uzkrājas šūnās, izraisot šūnu uzblīšanu, organomegāliju, audu sabrukšanu un orgānu sistēmu disfunkciju.

Idursulfāze ir lizosomu enzīma iduronāta-2-sulfatāzes attīrīta forma. To iegūst, izmantojot cilvēku šūnu kultūru, un tas nodrošina dabiskajam enzīmam līdzvērtīgu glikozilācijas profilu. Idursulfāze tiek izdalīta kā 525 aminoskābes garš glikoproteīns, kas satur 8 N- glikozilācijas vietas, kuros ir pievienotas saliktas, hibridizētas un daudz mannozes atlikumu saturošas oligosaharīdu ķēdes. Idursulfāzes aptuvenā molekulmasa ir 76 kD.

Hantera sindroma slimnieku ārstēšana ar intravenozi ievadītu idursulfāzi ļauj eksogēnu enzīmu uzņemt šūnu lizosomās. Mannozes-6-fosfāta (MP6) atlikumi oligosaharīdu ķēdēs nodrošina enzīma specifisku piesaisti MP6 receptoriem uz šūnu virsmas, šādi ļaujot enzīmam nonākt to iekšienē, pie intracelulārajām lizosomām, kurās tas sadalīs uzkrātos GAG.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Elaprāse lietošanas drošums un efektivitāte tika pārbaudīta trīs klīniskajos pētījumos: divos randomizētos, ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos (TKT008 un TKT024), piedaloties pieaugušajiem un bērniem vecākiem par 5 gadiem, un atklātā drošuma pētījumā (HGT-ELA-038), piedaloties bērniem vecumā no 16 mēnešiem līdz 7,5 gadiem.

Divos randomizētos, placebo kontrolētos pētījumos kopumā tika iekļauti 108 vīrieši ar Hantera sindromu, kuriem bija plašs simptomu spektrs. 106 turpināja ārstēšanos, piedaloties divos pētījuma atklātos turpinājumos.

Pētījums TKT024

52 nedēļu garā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā 96 pacienti vecumā no 5 līdz 31 gadam saņēma 0,5 mg/kg Elaprāse katru nedēļu (n=32) vai 0,5 mg/kg Elaprāse katru otro nedēļu (n=32), vai placebo (n=32). Pētījumā tika iekļauti pacienti ar dokumentētu iduronāta-2-sulfatāzes enzīma aktivitātes nepietiekamību (prognozētais FVC <80%) un plašu slimības intensitātes spektru.

Efektivitātes primārais mērķa kritērijs tika noteikts, apvienojot divus komponentus: no kuriem viens bija laikā no sākotnējā stāvokļa līdz pētījuma beigām summētās izmaiņas sešās minūtēs veiktajā attālumā (6-minūšu gaitas tests, jeb 6MWT), kas ļāva novērtēt izturību, bet otrs- procenti no paredzamās forsētās kapacitātes (FVC), kas ļāva novērtēt plaušu stāvokli. Grupā, kas katru nedēļu saņēma zāles, pacientu rezultāti būtiski atšķīrās no placebo grupas rezultātiem (p=0,0049).

Tāpat klīniskais ieguvums tika analizēts, izmantojot primārā mērķa kritērija atsevišķos komponentus, absolūtās izmaiņas FCV, urīnā esošo GAG daudzuma izmaiņas, aknu un liesas izmērus, forsētās izelpas tilpumu vienā sekundē (FEV₁) un kreisā kambara masas izmaiņas (KKM). Rezultāti atspoguļoti 2. tabulā.

2. tabula. Rezultāti no galvenā klīniskā pētījuma, lietojot 0,5 mg/kg nedēļā (pētījums TKT024)

Mērķa kritērijs	Terapijas 52 nedēļas 0,5 mg/kg nedēļā			
	Minimālais vidējais (standarta kļūda) svērtais		Terapijas grupas atšķirība no placebo (Standarta kļūda) vidēji	P-vērtība (Salīdzinot ar placebo)
	Idursulfāze	Placebo		
Apvienotais (6MWT un %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
% no paredzētā FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC absolūtais tilpums (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
GAG līmenis urīnā (µg GAG/mg kreatinīna)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
Aknu izmēra izmaiņas %	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
Liesas izmēra izmaiņas %	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Salīdzinot ar 5 pacientiem no 31 (16%) placebo grupā, 11 pacientiem no 31 (36%) iknedēļas terapijas grupā FEV₁ pētījuma beigās vai pirms pētījuma beigām bija pieaudzis par vismaz 0,2 l, apliecinot, ka ir notikusi ar devu saistīta elpceļu aizsprostojuma samazināšanās. Iknedēļas terapijas grupas pacientiem pētījuma beigās tika konstatēts klīniski nozīmīgs vidēji 15% liels FEV₁ uzlabojums.

50% pacientu, kuri saņēma iknedēļas terapiju, GAG daudzums urīnā samazinājās līdz tādām, kas ir mazāks par normas augšējo robežu (definēta kā 126,6 µg GAG/mg kreatinīna).

25 no iknedēļas terapijas grupā iekļautajiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas bija patoloģiski lielas aknas, un 80% šo pacientu (20 cilvēkiem) aknu izmērs līdz pētījuma beigām bija samazinājies līdz normālam.

Deviņiem no iknedēļas terapijas grupā iekļautajiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas bija patoloģiski liela liesa un trijiem no viņiem liesas izmērs līdz pētījuma beigām bija normalizējies.

Apmēram pusei iknedēļas terapijas grupā iekļauto pacientu (15 no 32, tas ir 47%) pirms pētījuma sākšanas bija konstatēta kreisā kambara hipertrofija, tātad viņu KKM indekss bija lielāks par 103 g/m². 6 no viņiem (40%) KKM bija normalizējies līdz pētījuma beigām.

Šī pētījuma (TKT024EXT) pagarinājumā visi pacienti saņēma idursulfāzi reizi nedēļā līdz 3,2 gadus ilgi.

Pacientiem, kuri pētījumā TKT024 jau sākotnēji pēc nejaušināšanas bija saņēmuši idursulfāzi reizi nedēļā, vidējo maksimālo sešās minūtēs noieta attāluma rādītāja uzlabojumu novēroja 20. mēnesī, bet vidējo procentuālo prognozēto FVC maksimumu — 16. mēnesī.

Visiem pacientiem lielākajā daļā pārbaužu novēroja statistiski nozīmīgu pieaugumu no ārstēšanas sākuma brīža (TKT024 sākotnējie rādītāji pacientiem, kuri pētījumā TKT024 saņēma idursulfāzi, un 53. nedēļas sākotnējie rādītāji pacientiem, kuri pētījumā TKT024 saņēma placebo), vērtējot sešās minūtēs noieta attālumu; nozīmīgā vidējā vērtība un procentuālais pieaugums bija robežās no 13,7 m līdz 41,5 m (maksimums 20. mēnesī) un no 6,4 % līdz attiecīgi 13,3 % (maksimums 24. mēnesī).

Pacientiem, kuri bija no pētījuma TKT024 iknedēļas terapijas grupas, lielākajā daļā pārbaūžu noietā attāluma pieaugums bija lielāks nekā pacientiem no 2 pārējām grupām.

16. mēnesī visiem pacientiem bija vērojams nozīmīgs vidējās prognozētās procentuālās FVC vērtības pieaugums, lai gan 36. mēnesī tas bija identisks sākotnējiem rādītājiem. Pacientiem ar sākotnēji smagākajiem plaušu funkcijas traucējumiem (ko noteica pēc izmērītā prognozētā procentuālā FVC rādītāja) bija tendence uz vismazāko uzlabojumu.

Statistiski nozīmīgu FVC vērtību pieaugumu no ārstēšanas sākuma lielākajā daļā vizīšu novēroja visās ārstēšanas grupās un katrā grupā, kura iepriekš bija saņēmusi ārstēšanu pētījumā TKT024. Vidējās izmaiņas bija robežās no 0,07 l līdz 0,31 l, un procentuālās izmaiņas — no 6,3 % līdz 25,5 % (maksimums 30. mēnesī). Visās pārbaudēs vislielākās vidējās un procentuālās izmaiņas no ārstēšanas sākuma novēroja tai pacientu grupai no pētījuma TKT024, kuri bija saņēmuši zāles reizi nedēļā.

Pēdējā vizītē 21 pacientam no 31 pētījuma TKT024 iknedēļas terapijas grupas, 24 pacientiem no 32 no TKT024 grupas, kurā zāles lietoja reizi divās nedēļās, un 18 pacientiem no 31 no TKT024 placebo grupas pētījuma beigās bija normalizējies GAG līmenis urīnā, proti, tas bija zemāks par normas augšējo robežvērtību. GAG līmeņa urīnā rādītāja izmaiņas bija pirmā klīniskā uzlabojuma pazīme, lietojot idursulfāzi, un izteiktāko GAG līmeņa urīnā pazemināšanos visās ārstēšanas grupās novēroja pirmajos 4 ārstēšanas mēnešos; izmaiņas laikā no 4. līdz 36. mēnesim bija nelielas. Jo augstāks bija GAG līmenis urīnā pētījuma sākumā, jo izteiktāks GAG vērtības samazinājums bija vērojams ar idursulfāzes terapiju.

Visiem pacientiem neatkarīgi no iepriekš saņemtās ārstēšanas pētījuma pagarinājumā (TKT024EXT) saglabājās pētījuma TKT024 beigās (53. nedēļā) konstatētais aknu un liesas tilpuma samazinājums. 73 % pacientu (52 no 71), kam sākotnēji bija hepatomegālija, normāls aknu tilpums bija sasniegts līdz 24. mēnesim. Turklāt visiem iepriekš ārstētajiem pacientiem maksimālajam apmēram tuvs vidējā aknu tilpuma samazinājums tika konstatēts 8. mēnesī, bet 36. mēnesī novēroja nelielu pieaugumu. Vidējā aknu tilpuma samazinājumu novēroja neatkarīgi no vecuma, slimības smaguma, IgG antivielu klātbūtnes vai neitralizējošo antivielu klātbūtnes. Liesas tilpuma normalizēšanos 12. un 24. mēnesī novēroja 9,7 % pacientu ar splenomegāliju pētījuma TKT024 grupā, kurā ārstēšanu saņēma reizi nedēļā.

Visās pētījuma TKT024 ārstēšanas grupās 36 mēnešu garumā, kamēr tika saņemta idursulfāzes terapija, saglabājās nemainīgs vidējais sirds KKMI (kreisā kambara masas indekss).

Analizējot pētījuma TKT024 un TKT024EXT post-hoc imunogenitātes datus (skatīt 4.8. apakšpunktu), tika konstatēta kodona nomainīgas (*missense*) mutācija vai fāzes nobīdes (*nonsense*) mutācija. Pēc idursulfāzes lietošanas 105 nedēļas tika konstatēts, ka antivielu statuss vai genotips neietekmē aknu vai liesas izmēra samazināšanos, 6 minūtēs noieta attālumu pārvietošanās testā vai forsētās vitālās kapacitātes mērījumu rādītājus. Pacienti, kuru asins paraugos tika konstatētas antivielas, uzrādīja mazāku glikozaminoglikāna izdalīšanās samazināšanos ar urīnu, nekā pacienti, kuru asins paraugos netika konstatētas antivielas. Antivielu veidošanās iedarbība uz klīnisko rezultātu ilgtermiņā nav noskaidrota.

Pētījums HGT-ELA-038

Tas bija atklāts, daudzcentru, vienas grupas pētījums par idursulfāzes infūzijām vīriešu dzimuma pacientiem ar Hantera sindromu vecumā no 16 mēnešiem līdz 7,5 gadiem.

Ārstēšanas ar idursulfāzi rezultātā līdz pat 60% samazinājās glikozaminoglikāna izdalīšanās ar urīnu, kā arī samazinājās aknu izmēri un liesas tilpums: iegūtie rādītāji bija salīdzināmi ar pētījumā TKT024 iegūtajiem datiem. Samazināšanās bija konstatējama 18. nedēļā un saglabājās līdz 53. nedēļai. Pacientiem, kuriem veidojās augsts antivielu titrs, tika konstatēta lēnāka atbildes reakcija uz idursulfāzi, ko novērtēja pēc glikozaminoglikāna izdalīšanās ar urīnu un aknu izmēriem un liesas tilpuma.

Pacientu genotipu analizēšana pētījumā HGT-ELA-038

Pacienti tika iedalīti šādās grupās: ar kodona nomaiņas (13), pilnas delēcijas/izteiktas pārkārtošanās (8) un rāmja nobīdes/savienojumu vietas mutācijas (5) genotipu. Viens pacients netika iekļauts/ nebija iekļaujams nevienā grupā.

Pilnas delēcijas/izteiktas pārkārtošanās genotips visbiežāk bija saistīts ar augstu antivielu un neitralizējošu antivielu titra veidošanos pret idursulfāzi, kā arī ar vislielāko iespēju, ka atbildes reakcija uz šīm zālēm būs lēnāka. Tomēr, ņemot vērā antivielu atbildes reakciju un genotipu, nebija iespējams precīzi paredzēt individuālu klīnisko rezultātu.

Klīnisko datu par pozitīvo ietekmi uz slimības neiroloģiskajām izpausmēm nav.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Idursulfāze tiek uzņemta organismā, pateicoties selektīviem receptoru medītējiem mehānismiem, kuros ietilpst saistīšanās pie mannozes-6-fosfāta receptoriem. Šūnās nonākušais līdzeklis tiek ietverts šūnu lizosomās, līdz ar to ierobežojot proteīna izplatīšanos. Idursulfāze tiek sadalīta kopumā labi izprastā proteīnu hidrolīzes mehānismā. Rezultātā veidojas nelieli peptīdi un aminoskābes, tāpēc nieru vai aknu funkciju traucējumiem nevajadzētu ietekmēt idursulfāzes farmakokinētiku.

Farmakokinētiskie parametri, kurus noteica pirmās infūzijas laikā pētījuma TKT024 (pacientu grupa, ievadot 0,5 mg/kg reizi nedēļā) un HGT-ELA-038 1. nedēļā, ir apkopoti attiecīgi 3. un 4. tabulā, aprēķinos izmantojot pacientu vecuma un ķermeņa masas rādītājus.

3. tabula. Pētījuma TKT024 un HGT-ELA-038 farmakokinētiskie parametri 1. nedēļā, aprēķinos izmantojot pacientu vecuma rādītājus

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

Pacienti pētījumā TKT024 un HGT-ELA-038 tika arī papildus iedalīti piecās ķermeņa masas kategorijās, kā parādīts tabulā tālāk.

4. tabula. Pētījuma TKT024 un HGT-ELA-038 farmakokinētiskie parametri 1. nedēļā, aprēķinos izmantojot pacientu ķermeņa masas rādītājus

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

Augstāku izkliedes tilpumu līdzsvara koncentrācijā (V_{ss}) novēroja pacientu grupās ar mazāku ķermeņa masu.

Kopumā netika novērota ar pacientu vecumu vai ķermeņa masu saistīta skaidri izteikta ietekme uz idursulfāzes sistēmisko iedarbību vai klīrensa ātrumu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienas devas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību un ietekmi uz vīriešu auglību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka idursulfāze izdalās pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 20
Nātrija hlorīds
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 8 stundu periodā temperatūrā 25°C.

Pēc atšķaidīšanas

No mikrobioloģijas viedokļa, atšķaidītās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz izmantošanai ir atbildīgs lietotājs. Šis laiks nedrīkst būt garāks par 24 stundām 2°C -8°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml flakons (I klases stikls) ar aizbāzni (ar fluorpolimēru pārklāta butilgumija), viengabala aizvaru un zilu noņemamu aizsargvāciņu. Katrs flakons satur 3 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojumā ir 1, 4 vai 10 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs Elapraxe flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai un satur 6 mg idursulfāzes 3 ml šķīduma. Elapraxe ir paredzēts intravenozām infūzijām un pirms lietošanas tas ir jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Ieteicams ievadīt kopējo infūzijas tilpumu, izmantojot 0,2 µm iekšējo filtru. Elapraxe infūzijas veidā nedrīkst ievadīt infūzijas caurulīšu sistēmā kopā ar citām zālēm.

- Ņemot vērā katra pacienta ķermeņa masu un ieteicamo devu, proti, 0,5 mg/kg, ir jāaprēķina izšķīdināšanai nepieciešamo flakonu skaits.
- Nedrīkst lietot, ja šķīdums flakonā ir mainījis krāsu vai arī tajā ir redzamas daļiņas. Šķīdumu nedrīkst sakratīt.
- Aprēķinātais *Elapraxe* tilpums jāpaņem no atbilstoša flakonu skaita.
- Nepieciešamais *Elapraxe* tilpums jāizšķīdina 100 ml 9 mg/ml (0,9%) infūzijām paredzētā nātrija hlorīda šķīdumā. Lai nodrošinātu sagatavoto šķīdumu sterilitāti, ir jārīkojas rūpīgi, jo *Elapraxe* nesatur konservantus, nedz arī bakteriostatiskas vielas, tāpēc ir jāizmanto aseptiskas metodes. Pēc izšķīdināšanas šķīdums ir saudzīgi jāsamaisa, taču to nedrīkst kratīt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/365/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 08. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. 09. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
1. noteiktais pienākums: Hantera sindroma rezultātu pētījums (Hunter Outcome Survey, HOS): pieejamie dati un atjauninājumi tiks iesniegti kopā ar ikgadējo atkārtoto novērtējumu.	31. marts, katru gadu
4. noteiktais pienākums: kopā ar ikgadējo atkārtoto novērtējumu iesniegt datus par imunogenitāti pēc atkārtotas idursulfāzes iedarbības.	31. marts, katru gadu
5. noteiktais pienākums: novērtēt zemāk minētos ilgtermiņa klīniskos mērķa kritērijus, galvenokārt HOS ietvaros. Šie dati tiks no jauna izvērtēti katru gadu, rezultāti tiks paziņoti un iztirzāti ikgadējos atkārtotajos novērtējumos. - Pulmonāro slimību (piemēram, infekciju biežums, plaušu funkcionālais stāvoklis) un mirstības novērtējums ilgtermiņā - Kardiovaskulāro slimību (piemēram, gadījumu biežums un ehokardiogrāfijas dati, kad tādi pieejami) un mirstības novērtējums ilgtermiņā - GAG izdalīšanās urīnā novērtējums ilgtermiņā - Antivielu līmeņa, izotipa un korelācijas ar citiem terapeitiskajiem parametriem novērtējums ilgtermiņā	31. marts, katru gadu

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Elaprāse 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
idursulfāze

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 6 mg idursulfāzes. Katrs ml satur 2 mg idursulfāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Polisorbāts 20
Nātrija hlorīds
Nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts
Nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Elaprāse 2 mg/ml sterils koncentrāts
idursulfāse
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6 mg/3 ml

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī
Nesaldēt

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Elaprāse 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai idursulfāze

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Elaprāse un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Elaprāse lietošanas
3. Kā lietot Elaprāse
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Elaprāse
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Elaprāse un kādam nolūkam to lieto

Elaprāse lieto kā enzīmu aizstājterapiju, lai bērniem un pieaugušajiem ārstētu Hantera sindromu (II tipa mukopolisaharidozi), kura cēlonis ir pazemināts enzīma induronāta-2-sulfatāzes līmenis organismā, palīdzētu uzlabot slimības simptomus. Ja Jūs slimojat ar Hantera sindromu, ogļhidrāts, ko sauc par glikozaminoglikānu, kas parasti organismā sadalās, nesadalās un pamazām uzkrājas dažādās Jūsu organisma šūnās. Tas izraisa šūnu darbības traucējumus, tādējādi radot dažādu orgānu darbības traucējumus, kas var izraisīt audu sabrukšanu un orgānu sistēmu darbības traucējumus un disfunkciju. Orgāni, kur parasti uzkrājas glikozaminoglikāni, ir liesa, aknas, plaušas, sirds un saistaudi. Dažiem pacientiem glikozaminoglikāni uzkrājas arī smadzenēs. Elaprāse satur aktīvo vielu idursulfāzi, kas iedarbojas kā enzīma, kurš ir nepietiekamā daudzumā, aizstājējs, tādējādi noārdot šo ogļhidrātu bojātajās šūnās.

Enzīmu aizstājterapiju parasti nozīmē kā ilgstošu terapiju.

2. Kas Jums jāzina pirms Elaprāse lietošanas

Nelietojiet Elaprāse šādos gadījumos

ja Jums ir bijušas smagas vai potenciāli dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas pret idursulfāzi vai kādu citu šo (6. punktā minēto) zāļu sastāvdaļu un šīs alerģiskās reakcijas nevar kontrolēt ar atbilstošu zāļu terapiju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ja Jūs tiekat ārstēts ar Elaprāse, Jums infūzijas laikā vai pēc tās var rasties blakusparādības (skatīt 4. punktu Iespējamās blakusparādības). Visbiežākie simptomi ir nieze, izsitumi, nātrene, drudzis, galvassāpes, paaugstināts asinsspiediens un pietvīkums (apsārtums). Lielākajā daļā gadījumu Jūs varēsiet saņemt šīs zāles arī tad, ja šie simptomi attīstīsies. Ja pēc šo zāļu ievadīšanas Jums rodas alerģiskas blakusparādības, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Lai ārstētu vai palīdzētu novērst alerģiskas reakcijas, Jums iespējams ievadīs papildu zāles, piemēram, antihistamīnu grupas līdzekļus vai kortikosteroīdu grupas līdzekļus.

Ja Jums attīstīsies smagas alerģiskas reakcijas, Jūsu ārsts nekavējoties pārtrauks infūziju un sāks piemērotu terapiju. Iespējams, Jums būs jāārstējas slimnīcā.

Jūsu genotipa veids (ģenētika sastāv no visiem cilvēka šūnās esošajiem aktīvajiem gēniem, kas nosaka personas specifiskās, individuālās raksturiezīmes) var ietekmēt terapeitisko atbildes reakciju pret šīm zālēm, kā arī palielināt antivielu un ar infūziju saistītu blakusparādību rašanās risku. Atsevišķos gadījumos var attīstīties tā sauktās „neitralizējošās antivielas”, kas var mazināt Elparāse aktivitāti un Jūsu reakciju uz ārstēšanu. Antivielu rašanās ietekme uz reakciju uz ārstēšanu ilgtermiņā nav noteikta. Lai saņemtu papildus informāciju, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

Informācijas saglabāšana

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, jūsu veselības aprūpes speciālistam ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Citas zāles un Elaprāse

Informācijas par šo zāļu mijiedarbību ar citām zālēm nav.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Elparāse satur nātriju

Šīs zāles satur 11,1 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,6% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam.

3. Kā lietot Elaprāse

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Šīs zāles drīkst ievadīt tikai ārsta vai medmāsas, kurai ir pieredze Hantera sindroma vai citu iedzimtu vielmaiņas traucējumu ārstēšanā, uzraudzībā.

Ieteicamā deva ir 0,5 mg (puse miligrama) infūzijas uz katru kg Jūsu ķermeņa masas.

Pirms lietošanas Elaprase ir jāizšķīdina 9 mg/ml (0,9%) infūzijām paredzētā nātrija hlorīda šķīdumā. Pēc izšķīdināšanas šīs zāles Jums ievadīs vēnā (ar sistēmu). Parasti infūzija ilgst no vienas līdz trim stundām, un tā tiks veikta katru nedēļu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ieteicamās devas bērniem un pusaudžiem ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Ja esat lietojis Elaprase vairāk nekā noteikts

Ja esat pārdozējis šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Elaprase

Ja Jūs neesat saņēmis Elaprase infūziju, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai mērenas un saistītas ar infūziju, tomēr dažas blakusparādības var būt nopietnas. Laika gaitā šo ar infūziju saistīto reakciju skaits samazinās.

Ja Jums rodas elpošanas traucējumi, kuriem var pievienoties zilgana ādas nokrāsa, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam un meklējiet tūlītēju medicīnisku palīdzību.**

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var būt vairāk nekā 1 cilvēkam no katriem 10) ir

- Galvassāpes
- Pietvīkums (apsārtums)
- Apgrūtināta elpošana, sēkšana
- Sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, bieža vēdera izeja un/vai caureja
- Sāpes krūšu kurvī
- Nātrene, izsitumi, nieze, ādas apsārtums
- Drudzis
- Ar infūziju saistīta reakcija (skatiet apakšpunktu „Bīdinājumi un piesardzība lietošanā”)

Bieži sastopamas blakusparādības (var būt 1 cilvēkam no katriem 10) ir

- Reibonis, trīce
- Paātrināta sirdsdarbība, neregulāra sirdsdarbība, zilgana āda
- Paaugstināts asinsspiediens, pazemināts asinsspiediens
- Apgrūtināta elpošana, klepus, zems skābekļa līmenis asinīs
- Mēles pietūkums, gremošanas traucējumi
- Sāpes locītavās
- Pietūkums infūzijas vietā, locekļu pietūkums, sejas pietūkums

Retāk sastopamas blakusparādības (var būt ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100) ir

- Paātrināta elpošana

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem), ir:

- Smagas alerģiskas reakcijas

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Elaprāse

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc Derīgs līdz/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C)

Nesasaldēt

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt krāsas maiņu vai svešu daļiņu klātbūtni.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Elaprāse satur

Aktīvā viela ir idursulfāze, cilvēka enzīma iduronāta-2-sulfatāzes formā. Idursulfāzi iegūst no cilvēka šūnu kultūras ar ģēnu inženierijas tehnoloģijas palīdzību (ģenētiskā informācija tiek ievadīta cilvēka šūnās laboratorijā, pēc tam veidojas vēlamais produkts).

Katrs Elaprāse flakons satur 6 mg idursulfāzes. Katrs ml satur 2 mg idursulfāzes.

Citas sastāvdaļas ir: polisorbāts 20, nātrija hlorīds, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts un ūdens injekcijām.

Elaprāse ārējais izskats un iepakojums:

Šīs zāles ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Tas ir iepakots stikla flakonā un ir dzidrs vai nedaudz lāsmojošs, bezkrāsains šķīdums.

Katrs flakons satur 3 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Elaprāse piegādā kārbās, katrā no kurām ir 1, 4 vai 10 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
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 Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai, izmantošanu un iznīcināšanu

1. Aprēķiniet ievadāmo devu un to, cik daudz Elapraxe flakonu būs nepieciešams.
2. Infūziju šķīduma pagatavošanai nepieciešamo Elapraxe koncentrāta tilpumu izšķīdiniet 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijām. Ieteicams ievadīt kopējo infūzijas tilpumu, izmantojot 0,2 μm iekšējo filtru. Lai nodrošinātu sagatavoto šķīdumu sterilitāti, ir jārīkojas rūpīgi, jo Elapraxe nesatur konservantus, nedz arī bakteriostatiskas vielas, tāpēc ir jāizmanto aseptiskas metodes. Pēc izšķīdināšanas šķīdums ir saudzīgi jāsamaisa, taču to nedrīkst kratīt.
3. Šķīdums pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tajā nav daļiņu, un tas nav mainījis krāsu. Nekratīt.
4. Ievadīšanu ir ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk. Atšķaidīta šķīduma fizikālā un ķīmiskā stabilitāte ir pierādīta 8 stundas 25°C temperatūrā.
5. Elapraxe nedrīkst ievadīt vienā sistēmā vienlaicīgi ar citām zālēm.
6. Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.