

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Elapraxe 2 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 6 mg idursulfázy. Každý ml obsahuje 2 mg idursulfázy*.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,482 mmol sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

* idursulfáza sa vyrába rekombinantnou technológiou DNA v kontinuálnej ľudskej bunkovej línii.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry až mierne opalizujúci, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Elapraxe je indikovaný pre dlhodobú terapiu pacientov s Hunterovým syndrómom (mukopolysacharidóza II, MPS II).

V klinických skúškach neboli skúmané heterozygotné ženy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pri tejto liečbe je potrebný dohľad lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami z liečby pacientov s ochorením MPS II alebo s inými dedičnými metabolickými poruchami.

Dávkovanie

Elapraxe sa podáva v dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti raz týždenne vnútrožilovou infúziou v priebehu troch hodín, pričom ak nebudú zaznamenané žiadne reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.4), táto doba môže byť postupne znižovaná až na 1 hodinu.

Pokyny na použitie, pozri časť 6.6.

O infúzií v domácich podmienkach možno uvažovať u pacientov, ktorí absolvovali viacmesačnú liečbu na klinike a dobre znášajú infúzie. Infúzie v domácich podmienkach sa musia podávať pod dohľadom lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka.

Osobitné populácie

Staršie osoby

K dispozícii nie sú žiadne klinické skúsenosti s pacientmi vo veku nad 65 rokov.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s pacientmi s nedostatočnosťou funkcie obličiek alebo pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Dávka je u detí aj dospelých rovnaká ako u dospelých, 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti týždenne.

Spôsob podávania

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná alebo život ohrozujúca precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, ak precitlivosť nemožno kontrolovať.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie spojené s infúziou

U pacientov liečených idursulfázou sa môžu prejaviť reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.8). Počas klinických skúšok sa ako reakcie súvisiace s infúziou najčastejšie vyskytovali kožné reakcie (exantém, svrbenie, žihľavka), pyrexia, bolesti hlavy, hypertenzia a návaly horúčavy. Reakcie súvisiace s infúziou sa riešili alebo zmiernili spomalením rýchlosti podávania infúzie, prerušením infúzie alebo podávaním liekov ako sú antihistaminiká, antipyretiká, nízke dávky kortikosteroidov (prednizón a metylprednizolón) alebo nebulizovaného beta agonistu. Počas klinických štúdií nebola u žiadneho z pacientov terapia ukončená z dôvodov infúznej reakcie.

Osobitná opatrnosť je potrebná pri podávaní infúzie pacientom so závažným základným ochorením dýchacích ciest. Títo pacienti musia byť pozorne monitorovaní a infúzia sa musí podávať vo vhodných klinických podmienkach. Pri ošetrovaní a liečbe týchto pacientov je nevyhnutná ostražitosť obmedzením alebo starostlivým monitorovaním užívania antihistaminík a iných sedatív. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné zabezpečenie pozitívneho pretlaku v dýchacích cestách.

Je potrebné zvážiť možnosť odkladu infúzie u pacientov s prejavmi akútneho febrilného respiračného ochorenia. U pacientov užívajúcich prídavný kyslík musí byť táto terapia pripravená počas infúzie pre prípad infúznej reakcie.

Anafylaktoidné/anafylaktické reakcie

U niektorých pacientov liečených idursulfázou boli zaznamenané až niekoľko rokov po začatí liečby anafylaktoidné/anafylaktické, potenciálne život ohrozujúce reakcie. Symptómy a prejavy anafylaktoidných/anafylaktických reakcií s neskorým nástupom boli pozorované až 24 hodín po počiatočnej reakcii. Ak dôjde k anafylaktoidnej/anafylaktickej reakcii, infúzia sa musí okamžite zastaviť a musí sa nasadiť vhodná liečba a pozorovanie. Musia sa dodržiavať aktuálne lekárske normy platné pri liečbe urgentných stavov. U pacientov pociťujúcich závažné alebo refraktérne anafylaktoidné/anafylaktické reakcie môže byť potrebné dlhodobé klinické monitorovanie. Pri opätovnom nasadení idursulfázy pacientom, u ktorých už došlo k anafylaktoidným/anafylaktickým reakciám, je pri liečbe potrebné postupovať so zvýšenou opatrnosťou; počas infúzií má byť k dispozícii príslušne zaškolený personál a zariadenie na núdzovú resuscitáciu (vrátane adrenalínu). Závažná alebo potenciálne život ohrozujúca precitlivosť je kontraindikáciou na opätovné podanie, ak precitlivosť nemožno kontrolovať (pozri časť 4.3).

Pacienti s genotypom úplnej delécie / veľkej prestavby

U pediatrických pacientov s genotypom úplnej delécie / rozsiahlej prestavby sa ako reakcia na expozíciu idursulfáze s veľkou pravdepodobnosťou vytvoria protilátky, vrátane neutralizujúcich protilátok. U pacientov s týmto genotypom je vyššia pravdepodobnosť výskytu nežiaducich udalostí súvisiacich s infúziou a väčšinou sa u nich preukazuje tlmená reakcia zhodnotená na základe poklesu

glykozaminoglykánov vylúčených v moči, veľkosti pečene a objemu sleziny v porovnaní s pacientmi s genotypom missense. Liečba pacientov sa musí určiť u každého pacienta jednotlivo (pozri časť 4.8).

Sodík

Tento liek obsahuje 0,482 mmol sodíka (alebo 11,1 mg) na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 0,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne interakčné štúdie s idursulfázou.

Idursulfáza by s ohľadom na jej metabolizmus v celulárnych lyzozómoch nemala byť kandidátom na interakcie sprostredkované cytochrómom P450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití idursulfázy u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu idursulfázy počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa idursulfáza vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie idursulfázy do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu idursulfázou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V reprodukčných štúdiách na samcoch potkanov neboli zaznamenané žiadne účinky na plodnosť mužských jedincov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Idursulfáza nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky zaznamenané u 32 pacientoch liečených 0,5 mg/kg idursulfázy týždenne v 52-týždňovej štúdií TKT024 fázy II/III kontrolovanej placebom boli takmer všetky z hľadiska závažnosti mierne až stredne závažné. Medzi najčastejšie patrili infúzne reakcie, ktorých bolo hlásených 202 u 22 z 32 pacientov po podaní celkom 1580 infúzií. V liečebnej skupine placeba bolo hlásených 128 infúzných reakcií u 21 z 32 pacientov po podaní celkom 1612 infúzií. Pretože počas jednej infúzie mohlo dochádzať aj k viac ako jednej infúznej reakcii, hore uvedené počty pravdepodobne nadhodnocujú skutočný výskyt infúzných reakcií. Súvisiace reakcie v skupine placeba boli svojím charakterom a závažnosťou podobné reakciám v liečenej skupine. Medzi najčastejšie takéto reakcie súvisiace s infúziou patrili kožné reakcie (exantém, svrbenie, žihľavka a erytém), pyrexia, sčervenanie, piskot pri dýchaní, dyspnoe, bolesti hlavy, vracanie, abdominálna bolesť, nauzea a bolesti hrudníka. V priebehu času s pokračujúcou liečbou sa frekvencia výskytu infúzných reakcií znižovala.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovej forme

Prehľad nežiaducich účinkov sa uvádza v tabuľke 1 podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Frekvencia sa uvádza ako veľmi časté ($\geq 1/10$) časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) alebo menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). Výskyt nežiaduceho účinku u jedného pacienta je definovaný ako častý s ohľadom na počet liečených pacientov. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Nežiaduce účinky hlásené len po uvedení lieku na trh sú tiež uvedené v tabuľke v skupine frekvencie výskytu „neznáme“ (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a skúseností po uvedení lieku na trh u pacientov liečených liekom Elaprase

Trieda orgánového systému	Nežiaduci účinok lieku (preferovaný termín)			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy imunitného systému				
				Anafylaktoidná/ anafylaktická reakcia
Poruchy nervového systému				
	Bolesti hlavy	Závrat, tras		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
		Cyanóza, arytmia, tachykardia		
Poruchy ciev				
	Sčervenie	Hypertenzia, hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
	Piskot pri dýchaní, dyspnoe	Hypoxia, bronchospazmus, kašeľ	Tachypnoe	
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
	Abdominálna bolesť, nauzea, hnačka, vracanie	Opuchnutie jazyka, dyspepsia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
	Urtikária, exantém, svrbenie, erytém			
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
		Artralgia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
	Pyrexia, bolesti hrudníka	Opuchnutie miesta infúzie, tvárový edém, periférny edém		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
	Reakcie v mieste podania infúzie,			

Popis vybraných nežiaducich účinkov

V rámci klinických skúšok boli závažné nežiaduce účinky hlásené celkom u 5 pacientov, ktorí dostávali 0,5 mg/kg týždenne alebo každý druhý týždeň. U štyroch pacientov došlo počas jednej alebo viacerých infúzií k hypoxickej epizóde, čo si vyžiadalo nasadenie kyslíkovej terapie u 3 pacientov so závažným obštrukčným ochorením dýchacích ciest, ktorým už trpeli pred liečbou (2 mali v minulosti tracheostómiu). Najzávažnejšia epizóda bola zaznamenaná u pacienta trpiaceho febrilným respiračným ochorením a bola spojená s hypoxiou počas infúzie, čo malo za následok krátky záchvat. U štvrtého pacienta, ktorý už trpel menej závažným základným ochorením, epizóda spontánne ustúpila zakrátko

po prerušení infúzie. Pri ďalších infúziách so zníženou rýchlosťou infúzie a po podaní liekov pred infúziou, spravidla nízkej dávky steroidov, antihistamínu a nebulizovaného beta-agonistu, sa tieto udalosti už neopakovali. U piateho pacienta, ktorý v minulosti trpel kardiopatiou, boli počas štúdie diagnostikované predčasné komorové komplexy a pľúcna embólia.

Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané prípady anafylaktoidných/anafylaktických reakcií (pozri časť 4.4).

U pacientov s genotypom úplnej delécie / rozsiahlej prestavby je vyššia pravdepodobnosť vzniku nežiaducich udalostí súvisiacich s infúziou (pozri časť 4.4).

Imunogenicitá

V rámci 4 klinických štúdií (TKT008, TKT018, TKT024 a TKT024EXT) u 53 zo 107 pacientov (50 %) došlo k vzniku protilátok IgG proti idursulfáze v určitom okamihu. Celkový podiel neutralizujúcich protilátok dosiahol 26 zo 107 pacientov (24 %).

V post-hoc analýze údajov o imunogenicitate zo štúdií TKT024/024EXT 51 % (32/63) pacientov liečených dávkou 0,5 mg/kg idursulfázy týždenne malo minimálne 1 pozitívny krvný test na prítomnosť protilátok proti idursulfáze a 37 % (23/63) malo pozitívne testy na protilátky minimálne pri 3 po sebe nasledujúcich návštevách v rámci štúdie. Dvadsaťjeden percent (13/63) malo minimálne jedenkrát pozitívne testy na neutralizujúce protilátky a 13 % (8/63) malo pozitívne testy na neutralizujúce protilátky minimálne pri 3 po sebe nasledujúcich návštevách v rámci štúdie

Klinická štúdia HGT-ELA-038 hodnotila imunogenicitu u detí vo veku 16 mesiacov až 7,5 rokov. Počas 53-týždňovej štúdie, 67,9% (19 z 28) pacientov malo aspoň jednu vzorku krvi, ktorá bola pozitívna na prítomnosť protilátok proti idursulfáze, a 57,1% (16 z 28) bolo pozitívnych na prítomnosť protilátok minimálne pri troch po sebe nasledujúcich návštevách v rámci štúdie. Päťdesiatštyri percent pacientov bolo pozitívnych na prítomnosť neutralizujúcich protilátok aspoň raz, a polovica pacientov bola pozitívna na prítomnosť neutralizujúcich protilátok minimálne pri troch po sebe nasledujúcich návštevách v rámci štúdie.

U všetkých pacientov s genotypom úplnej delécie / rozsiahlej prestavby vznikli protilátky a väčšina z nich (7/8) bola pozitívna na prítomnosť neutralizujúcich protilátok minimálne pri 3 po sebe nasledujúcich udalostiach. Všetci pacienti s genotypom posunovej (frameshift) mutácie a mutácie splice site vykazovali prítomnosť protilátok a 4/6 boli pozitívni aj na prítomnosť neutralizujúcich protilátok minimálne pri 3 po sebe nasledujúcich návštevách v rámci štúdie. Pacienti bez prítomnosti protilátok sa nachádzali výhradne v skupine s genotypom mutácie typu missense (pozri časť 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky zaznamenané u pediatrických pacientov boli v zásade podobné zaznamenaným u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Informácie o predávkovaní liekom Elapraxe sú obmedzené. Dôkazy naznačujú, že u niektorých pacientov môže dôjsť k anafylaktoidnej reakcii v dôsledku predávkovania (pozri časť 4.3 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné lieky pre tráviaci trakt a metabolizmus – Enzýmy, kód ATC: A16AB09.

Mechanizmus účinku

Hunterov syndróm je ochorenie súvisiace s chromozómom X spôsobené nedostatočnými hladinami lyzozómového enzýmu iduronát-2-sulfatáza. Iduronát-2-sulfatáza pôsobí na katabolizovanie dermatansulfátu glykozamínoglykánov (GAG) a heparansulfátu glykozamínoglykánov rozštiepením sulfátových častí viazaných na oligosacharid. S ohľadom na chýbajúci alebo nedostačujúci enzým iduronát-2-sulfatáza u pacientov s Hunterovým syndrómom sa glykozamínoglykány postupne hromadia v bunkách, čo vedie k nalievaniu buniek, organomegálii, deštrukcii tkanív a dysfunkcii orgánového systému.

Idursulfáza je purifikovaná forma lyzozómového enzýmu iduronát-2-sulfatázy, vyrábaná v ľudskej bunkovej línii na zabezpečenie humánneho profilu glykozylácie, čo je analogické prírodnému enzýmu. Idursulfáza je vylučovaná ako glykoproteín obsahujúci 525 aminokyselín a obsahuje 8 glykozylačných miest s väzbami N, obsadených komplexnými, hybridnými reťazcami a oligosacharidovými reťazcami vysoko manóзовého typu. Idursulfáza má molekulárnu hmotnosť približne 76 kDa.

Liečba pacientov trpiacich Hunterovým syndrómom intravenózne podávanou idursulfázou zabezpečuje exogénny enzým, prijímaný do celulárnych lyzozómov. Zvyšky manózy-6-fosfátu (M6P) na reťazcoch oligosacharidov umožňujú špecifické naviazanie enzýmu na receptory M6P na povrchu buniek, čo vedie k bunkovej internalizácii enzýmu, nacieleniu na vnútrobunkové lyzozómy a následnému katabolizmu akumulovaného GAG.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť Elaprasy sa preukázala v troch klinických štúdiách: dve randomizované placebo kontrolované klinické štúdie (TKT008 a TKT024) u dospelých a detí starších ako 5 rokov a jedna otvorená štúdia bezpečnosti (HGT-ELA-038) u detí vo veku medzi 16 mesiacmi a 7,5 rokmi.

Do dvoch randomizovaných klinických štúdií kontrolovaných placebo bolo zapísaných celkom 108 pacientov mužského pohlavia trpiacich Hunterovým syndrómom so širokým spektrom príznakov, 106 pokračovalo v liečbe v dvoch otvorených pokračujúcich štúdiách.

Štúdia TKT024

V 52-týždňovej, randomizovanej, dvojito zaslepanej a placebo kontrolovanej klinickej štúdií dostávalo 96 pacientov vo veku od 5 do 31 rokov Elaprasy 0,5 mg/kg každý týždeň (n=32) alebo 0,5 mg/kg každý druhý týždeň (n=32), alebo placebo (n=32). Na štúdiu sa zúčastňovali pacienti s preukázanou nedostatočnosťou aktivity enzýmu iduronát-2-sulfatáza, prognózované percento FVC <80%, a so širokým spektrom závažnosti ochorenia.

Primárnym finálnym ukazovateľom účinnosti bolo dvojzložkové zložené skóre odvodené zo súčtu úrovni zmeny vzdialenosti prejdenej za šesť minút (6-minútová testovacia chôdza alebo 6MWT (6-minute walk test)) ako miera vytrvalosti, a % prognózovanej forsírovanej vitálnej kapacity (FVC – forced vital capacity) ako miery funkcie pľúc, hodnotené z východiskového stavu do konca štúdie. Tento konečný ukazovateľ sa u pacientov s každotýždennou terapiou významne líšil od placeba ($p = 0,0049$).

Ďalšie analýzy klinických prínosov sa zameriavali na jednotlivé zložky kombinovaného skóre primárneho finálneho ukazovateľa, absolútne zmeny FVC, zmeny hladín GAG v moči, objemy pečene a sleziny, meranie forsírovaného objemu výdychu za 1 sekundu (FEV_1), a zmeny hmotnosti ľavej komory (LVM - left ventricular mass). Výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Výsledky z pivotnej klinickej štúdie s dávkou 0,5 mg/kg týždenne (štúdia TKT024)

Finálny ukazovateľ	52 týždňov liečby 0,5 mg/kg týždenne			
	Marginálne vážený priemer (pozorovaný rozdiel) (smerodajná chyba)		Priemerný rozdiel liečby a placebo (smerodajná chyba)	Hodnota P (v porovnaní s placebom)
	Idursulfáza	Placebo		
Kombinovaný (6MWT a %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
% prognózovaný FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
Absolútny objem FVC (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Hladiny GAG v moči (µg GAG/mg kreatinínu)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	< 0,0001
% zmena objemu pečene	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	< 0,0001
% zmena objemu sleziny	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	< 0,0001

Celkom u 11 z 31 (36 %) pacientov v skupine týždennej terapie oproti 5 z 31 (16 %) pacientov v skupine placebo došlo k zvýšeniu FEV₁ najmenej o 0,2 l koncom alebo pred koncom štúdie, čo naznačuje zlepšenie z hľadiska priechodnosti dýchacích ciest súvisiace s dávkou. Pacienti v skupine týždennej terapie zaznamenali klinicky významné 15 % priemerné zlepšenie FEV₁ na konci štúdie.

Hladiny GAG v moči sa normalizovali pod horný limit normálnej úrovne (definovaný ako 126,6 µg GAG/mg kreatinínu) u 50% pacientov, ktorí dostávali týždennú terapiu.

Spomedzi 25 pacientov s abnormálne veľkou pečeňou na začiatku štúdie v skupine týždennej terapie došlo do konca štúdie u 80 % (20 pacientov) k zníženiu objemu pečene na úroveň v rámci normálu.

Z 9 pacientov v skupine týždennej terapie s abnormálne veľkou slezinou na začiatku štúdie sa objem sleziny normalizoval do konca štúdie u 3.

Približne polovica pacientov v skupine týždennej terapie (15 z 32; 47 %) mala hypertrofiu ľavej komory na začiatku štúdie, definovanej ako index LVM >103 g/m². Z nich malo 6 (40 %) normalizovaný LVM do konca štúdie.

V pokračovacej fáze tejto štúdie (TKT024EXT) všetci pacienti dostávali týždenne idursulfázu až alebo menej ako 3,2 roka.

Spomedzi pacientov pôvodne randomizovaných na týždenné užívanie idursulfázy v TKT024 sa maximálne zlepšenie vzdialenosti prejdenej za šesť minút dosiahlo v priemere v 20. mesiaci a percentuálna prognózovaná FVC dosiahla v priemere vrchol v 16. mesiaci.

Spomedzi všetkých pacientov boli štatisticky významné priemerné zvýšenia oproti stavu na začiatku liečby (TKT024 východiskový stav u TKT024 pacientov s idursulfázou a východiskový stav v 53. týždni u TKT024 pacientov užívajúcich placebo) pozorované v prípade prejdenej vzdialenosti 6MWT pri väčšine testovaných časových bodov, s významnými zvýšeniami priemerných i percentuálnych hodnôt v rozmedzí od 13,7 m do 41,5 m (maximum v 20. mesiaci), a od 6,4 % do 13,3 % (maximum v 24. mesiaci) v danom poradí. Vo väčšine testovaných časových bodov sa u pacientov, ktorí prišli z

pôvodnej skupiny s týždennou liečbou TKT024, zlepšila prejdená vzdialenosť vo väčšom rozsahu ako u pacientov v ostatných 2 skupinách terapie.

U všetkých pacientov sa % prognózovaná FVC významne zvýšila v 16. mesiaci, hoci do 36. mesiaca bola podobná ako na začiatku liečby. U pacientov s najzávažnejším narušením funkcie pľúc na začiatku liečby (hodnoteným podľa % prognózovanej FVC) bola tendencia ku zlepšeniu najmenšia.

Štatisticky významné zvýšenia oproti začiatku liečby z hľadiska absolútneho objemu FVC boli pozorované pri väčšine návštev u všetkých liečebných skupín kombinovaných a u každej zo skupín predtým liečených TKT024. Priemerné zmeny z 0,07 l na 0,31 l a percentuálne zmeny sa pohybovali od 6,3 % do 25,5 % (maximum v 30. mesiaci). Priemerné a percentuálne zmeny oproti začiatku liečby boli najväčšie v skupine pacientov zo štúdie TKT024, ktorí dostávali týždennú dávku, a to vo všetkých časových bodoch.

Pri svojej záverečnej návšteve malo 21/31 pacientov v týždennej skupine TKT024, 24/32 pacientov v skupine TKT024 EOW a 18/31 pacientov v skupine TKT024 placebo finálne normalizované hladiny GAG v moči, nižšie ako je horná hranica normálu. Zmeny hladín GAG v moči boli úplne prvými prejavmi klinického zlepšenia pri liečbe idursulfázou a najväčšie poklesy GAG v moči boli pozorované v priebehu prvých 4 mesiacov liečby vo všetkých skupinách terapie; zmeny od 4. do 36. mesiaca boli malé. Čím vyššie boli hladiny GAG v moči na začiatku liečby, tým väčšia bola veľkosť poklesu GAG v moči pri liečbe idursulfázou.

Poklesy objemu pečene a sleziny pozorované na konci štúdie TKT024 (53. týždeň) sa zachovávali počas pokračovacej štúdie (TKT024EXT) u všetkých pacientov bez ohľadu na liečbu, do ktorej boli predtým zaradení. Objem pečene sa normalizoval do 24. mesiaca u 73 % (52 zo 71) pacientov s hepatomegáliou na začiatku liečby. Okrem toho sa stredný objem pečene znížil v takmer maximálnom rozsahu do 8. mesiaca u všetkých pacientov, ktorí už boli liečení, s miernym zvýšením pozorovaným v 36. mesiaci. Zmenšenie priemerného objemu pečene bolo pozorované bez ohľadu na vek, závažnosť ochorenia, stav protilátok IgG alebo stav neutralizujúcich protilátok. Objem sleziny sa normalizoval do 12. a 24. mesiaca u 9,7 % pacientov v týždennej skupine TKT024 so splenomegáliou.

Priemerné hodnoty individuálnych hmotností ľavej komory (LVMI) si zachovali stabilitu počas 36 mesiacov liečby idursulfázou v každej skupine terapie TKT024.

V post-hoc analýze údajov o imunogenicite zo štúdií TKT024 a TKT024EXT (pozri časť 4.8) sa u pacientov preukázala buď mutácia mis-sense alebo frameshift / nonsense mutácia. Po 105 týždňoch vystavenia idursulfáze stav protilátok ani genotyp neovplyvnili zmenšenie veľkosti pečene alebo sleziny ani vzdialenosť prekonanú počas 6-minútového testu chôdze či merania úsilnej (forsírovanej) vitálnej kapacity. Pacienti pozitívni na protilátky vykazovali nižší pokles vylučovania glykoaminoglykánov v moči ako pacienti negatívni na protilátky. Dlhodobé účinky vývoja protilátok na klinické výsledky neboli stanovené.

Štúdia HGT-ELA-038

Toto bola otvorená, multicentrická jednovetvová štúdia infúzií idursulfázy u mužov s Hunterovým syndrómom vo veku 16 mesiacov až 7,5 rokov.

Liečba idursulfázou spôsobila až 60 % pokles glykozaminoglykánov vylúčených v moči a zmenšenie pečene a sleziny: výsledky boli porovnateľné s výsledkami zo štúdie TKT024. Poklesy boli zreteľné v 18. týždni a zachovali sa až do 53. týždňa. Pacienti s vysokými titrami protilátok vykazovali nižšiu odpoveď na idursulfázu, ktorá bola hodnotená na základe glykozaminoglykánov vylúčených v moči a veľkosti pečene a sleziny.

Analýzy genotypov pacientov v štúdiu HGT-ELA-038

Pacienti boli rozdelení do nasledovných skupín: mutácia missense (13), mutácia úplnej delécie / rozsiahlej prestavby (8) a posunová (frameshift) mutácia / mutácia splice site (5). Jeden pacient nebol zaradený / bol nezaraditeľný.

Genotyp úplnej delécie/rozsiahlej prestavby bol najčastejšie spojený so vznikom vysokých titrov protilátok a neutralizujúcich protilátok na idursulfázu a najpravdepodobnejšie vykazoval tlmenú reakciu na liek. Nebolo však možné presne odhadnúť klinické výsledky u jednotlivcov na základe odpovede protilátok alebo genotypu.

Neexistujú žiadne klinické údaje preukazujúce prínos z hľadiska neurologických prejavov tejto poruchy.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia, nebolo možné získať kompletne informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovaný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Idursulfáza sa pohlcuje selektívnymi mechanizmami sprostredkované receptormi, ktorých súčasťou je naviazanie na receptory manózy 6-fosfátu. Po internalizácii bunkami sa nachádza v bunkových lyzozómoch, čím je distribúcia proteínu limitovaná. Rozklad idursulfázy sa dosahuje celkovo dobre pochopenými mechanizmami hydrolýzy proteínov, produkujúcimi malé peptidy a aminokyseliny, z čoho vyplýva, že pri zhoršení funkcie obličiek a pečene sa neočakáva žiadny vplyv na farmakokinetiku idursulfázy.

Farmakokinetické parametre namerané počas prvej infúzie v 1. týždni štúdií TKT024 (vetva s dávkou 0,5 mg/kg týždenne) a HGT-ELA-038 sú uvedené v tabuľke 3 a 4 uvedených nižšie ako funkcia veku a telesnej hmotnosti v danom poradí.

Tabuľka 3. Farmakokinetické parametre v 1. týždni ako funkcia veku v štúdiách TKT024 a HGT-ELA-038

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

Pacienti v štúdiách TKT024 a HGT-ELA-038 boli rozdelení aj do piatich hmotnostných kategórií, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Tabuľka 4. Farmakokinetické parametre v 1. týždni ako funkcia telesnej hmotnosti v štúdiách TKT024 a HGT-ELA-038

Hmotnosť (kg)	<20 (n=17)	≥ 20 a < 30 (n=18)	≥ 30 a < 40 (n=9)	≥ 40 a < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{max} (µg/ml) priemer ± 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) priemer ± 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

Vyšší distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) bol pozorovaný v skupinách s najnižšou hmotnosťou.

Celkovo neexistoval žiadny evidentný trend pri systémovej expozícii alebo rýchlosti klírensu idursulfázy vzhľadom na vek alebo telesnú hmotnosť.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom podaní, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej a vývojovej toxicity a plodnosti mužských jedincov, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky na priebeh gravidity, vývoj embrya a plodu, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Štúdie na zvieratách dokázali vylučovanie idursulfázy do materského mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polysorbát 20
chlorid sodný
hydrogénfosforečnan sodný, heptahydrát
dihydrogénfosforečnan sodný, monohydrát
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Bola preukázaná chemická a fyzická stabilita pri použití do 8 hodín pri 25 °C.

Po nariadení

Z hľadiska mikrobiologickej bezpečnosti sa nariadený liek musí okamžite použiť. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania pred použitím a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ, pričom nesmie byť dlhší ako 24 hodín pri 2 až 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C)

Neuchovávajúte v mrazničke

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml injekčná liekovka (ampulka sklo typ I) so zátkou (butylový kaučuk s povlakom z fluórovanej živice), s jedným tesnením a modrým vyklápacím viečkom. Každá injekčná liekovka obsahuje 3 ml infúzneho koncentráту.

Veľkosti balenia 1, 4 alebo 10 injekčných liekovkách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka Elapraxe je určená iba na jedno použitie a obsahuje 6 mg idursulfázy v 3 ml roztoku. Elapraxe je určený na vnútrožilovú infúziu a pred použitím musí byť rozriedený v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Odporúča sa podať celkový objem infúzie s použitím 0,2 µm sériového (in-line) filtra. Elapraxe sa nemá podávať spolu s inými liekmi v infúznej hadičke.

- Počet injekčných liekoviek, ktoré treba nariediť, má byť určený v závislosti od hmotnosti daného pacienta a odporúčanej dávky 0,5 mg/kg.
- Roztok v injekčných liekovkách sa nesmie používať, ak je sfarbený alebo ak roztok obsahuje pevné častice. Roztok sa nemá trepať.
- Vypočítaný objem Elapraxe sa má natiahnúť z príslušného počtu injekčných liekoviek.
- Celkový požadovaný objem Elapraxe sa má rozriediť v 100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Zabezpečeniu sterility pripravených roztokov je potrebné venovať starostlivosť, pretože Elapraxe neobsahuje žiadne konzervačné ani bakteriostatické látky. Musia sa dodržiavať aseptické podmienky. Po zriedení treba roztok jemne premiešať, nie však pretrepať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/365/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. januára 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. septembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Osobitná povinnosť 1 – PHOS (Prieskum výsledkov pri Hunterovom syndróme): dostupné údaje a ich aktualizácie budú predkladané v rámci každoročného prehodnotenia.	Každoročne do 31. marca
Osobitná povinnosť 5 – Hodnotenie nasledujúcich dlhodobých klinických konečných ukazovateľov predovšetkým pomocou HOS (Hunter outcome survey). Tieto údaje sa budú každoročne prehodnocovať a výstupy budú hlásené a diskutované v rámci každoročného prehodnotenia. <ul style="list-style-type: none"> - Hodnotenie dlhodobej pulmonálnej morbidity (napr. výskytu infekcií, funkčného stavu pľúc) a mortality - Hodnotenie dlhodobej srdcovocievnej morbidity (napr. výskyt príhod, echokardiografické údaje, ak sú dostupné) a mortality - Hodnotenie dlhodobého vylučovania GAG v moči - Hodnotenie dlhodobých úrovní protilátok, izotypov a ich korelácia s ostatnými terapeutickými parametrami 	Každoročne do 31. marca

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓN

1. NÁZOV LIEKU

Elapraxe 2 mg/ml infúzny koncentrát
idursulfáza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 6 mg idursulfázy. Každý ml obsahuje 2 mg idursulfázy.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Polysorbát 20
Chlorid sodný
Hydrogénfosforečnan sodný, heptahydrát
Dihydrogénfosforečnan sodný, monohydrát
Voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Iba na jednorazové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/365/001

EU/1/06/365/002

EU/1/06/365/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Sterilný koncentrát Elapraxe 2 mg/ml
idursulfáza
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6 mg/3 ml

6. INÉ

Uchovávať v chladničke
Neuchovávať v mrazničke

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Elapraxe 2 mg/ml infúzny koncentrát idursulfáza

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Elapraxe a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Elapraxe
3. Ako používať Elapraxe
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Elapraxe
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Elapraxe a na čo sa používa

Elapraxe sa používa na terapiu náhrady enzýmu na liečbu detí a dospelých s Hunterovým syndrómom (mukopolysacharidóza II), keď je úroveň enzýmu iduronát-2-sulfatázy v tele nižšia ako normálna, aby pomohol zlepšiť príznaky choroby. Ak trpíte Hunterovým syndrómom, nerozkladá sa uhľohydrát nazývaný glykozamínoglykán, ktorý by váš organizmus mal normálne rozkladať, a pomaly sa hromadí v rôznych orgánoch vášho tela. Spôsobuje to, že bunky nefungujú normálne, čo je príčinou problémov pre rôzne orgány vášho tela, čo môže viesť až uk zničeniu tkaniva a poruche a zlyhaniu orgánu. Typickými orgánmi, kde sa glykozamínoglykán hromadí, sú slezina, pečeň, pľúca, srdce a spojovacie tkanivo. U niektorých pacientov sa glykozamínoglykán hromadí aj v mozgu. Elapraxe obsahuje liečivo nazývané idursulfáza, ktoré účinkuje ako náhrada enzýmu, ktorého hladina je nízka, vďaka čomu sa uhľohydrát v postihnutých bunkách rozkladá.

Liečba náhradou enzýmu sa spravidla podáva ako dlhodobá liečba.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Elapraxe

Nepoužívajte Elapraxe

Ak u vás došlo k závažnej alebo potenciálne život ohrozujúcej reakcii pripomínajúcej alergiu na idursulfázu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), a ak ju nemožno kontrolovať vhodnou liečbou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Pri liečbe s Elapraxe sa u vás môžu vyskytnúť vedľajšie účinky počas infúzie alebo po infúzii (pozri časť 4 Možné vedľajšie účinky). Najčastejšie sa vyskytujúce príznaky sú svrbenie, vyrážky, žihľavka, horúčka, bolesti hlavy, zvýšený krvný tlak a sčervenanie. Vo väčšine prípadov sa tento liek môže podávať aj pri výskyte týchto príznakov. Ak by ste po podávaní tohto lieku pocítili vedľajší účinok pripomínajúci alergiu, musíte sa bezodkladne obrátiť na svojho lekára. Na liečbu alebo predchádzanie reakcií pripomínajúcich alergiu vám môžu byť podané ďalšie lieky, ako sú antihistaminiká a kortikosteroidy.

Pri vzniku závažných alergických reakcií, váš lekár okamžite zastaví infúziu a nasadí vám vhodnú terapiu. Možno budete musieť zostať v nemocnici.

Povaha vášho genotypu (genetické zloženie všetkých aktívnych génov v ľudských bunkách, ktoré určuje osobitné vlastnosti jednotlivca) môže ovplyvniť vašu terapeutickú odpoveď na tento liek, ako aj vaše riziko vzniku protilátok a vedľajších účinkov súvisiacich s infúziou. V jednotlivých prípadoch môžu vzniknúť takzvané „neutralizačné protilátky“, ktoré môžu znižovať pôsobenie lieku Elapraxe a vašu odpoveď na liečbu. Dlhodobejšie účinky vzniku protilátok na odpoveď na liečbu neboli stanovené. Ak potrebujete ďalšie informácie, obráťte sa na svojho lekára.

Zaznamenávanie informácií

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologických liekov, váš zdravotnícky pracovník má jasne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Ak si nie ste ničím istý, obráťte sa na svojho zdravotníckeho pracovníka.

Iné lieky a Elapraxe

Nie sú známe žiadne interakcie tohto lieku s inými liekmi.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Elapraxe obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 11,1 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To zodpovedá 0,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Elapraxe

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Tento liek vám bude podávaný pod dohľadom lekára alebo ošetrovateľky, oboznámených s liečbou Hunterovho syndrómu alebo iných dedičných porúch metabolizmu.

Odporúčaná dávka je infúzia 0,5 mg (pol miligramu) na každý kilogram vašej telesnej váhy.

Elapraxe musí byť pred použitím rozriedený v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného pre infúzie. Po rozriedení sa tento liek podáva cez žilu (kvapkovou infúziou). Infúzia spravidla trvá 1 až 3 hodiny a podáva sa každý týždeň.

Použitie u detí a dospievajúcich

Odporúčané dávkovanie u detí a dospievajúcich je rovnaké ako u dospelých.

Ak použijete viac Elapraxe, ako máte

Ak u vás dôjde k predávkovaniu týmto liekom, porad'te sa so svojim lekárom.

Ak zabudnete použiť Elapraxe

Ak zmeškáte infúziu Elapraxe, porad'te sa s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Väčšina vedľajších účinkov sú mierne až stredne závažné, a sú spojené s infúziou, avšak niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Počet týchto reakcií, súvisiacich s infúziou, s postupom času klesá.

Ak máte problémy pri dýchaní, so zmodraním kože alebo bez neho, **ihneď to oznámte vášmu lekárovi a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí) sú:

- Bolesť hlavy
- Sčervenanie
- Dýchavičnosť, sipot
- Bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, častá a/alebo riedka stolica
- Bolesť hrudníka
- Žihľavka, vyrážky, svrbenie, sčervenanie kože
- Horúčka
- Reakcia súvisiace s infúziou (pozri časť s názvom „Upozornenia a opatrenia“)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí) sú:

- Závrat, tras
- Zrýchlený srdcový tep, nepravidelný srdcový tep, zmodranie kože
- Zvýšený krvný tlak, znížený krvný tlak,
- Ťažkosť pri dýchaní, kašeľ, nízke hladiny kyslíka v krvi
- Opuchnutie jazyka, ťažkosť s trávením
- Bolesť v kĺboch
- Opuchnutie miesta infúzie, opuchnutie končatín, opuchnutie tváre

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 100 ľudí) sú:

- Zrýchlené dýchanie

Vedľajšie účinky, ktorých frekvencia nie je známa (nedá sa určiť z dostupných údajov), sú:

- Závažné alergické reakcie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Elapraxe

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C)

Neuchovávajte v mrazničke.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete sfarbenie alebo prítomnosť cudzích častíc.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Elapraxe obsahuje

Liečivom je idursulfáza, čo je forma ľudského enzýmu iduronát-2-sulfatáza. Idursulfáza sa vyrába v ľudskej bunkovej línii technológiou génového inžinierstva (zahŕňa zavedenie genetických informácií do ľudských buniek v laboratóriu, ktoré potom produkujú požadovaný liek).

Každá injekčná liekovka Elapraxe obsahuje 6 mg idursulfázy. Každý ml obsahuje 2 mg idursulfázy.

Ďalšie zložky sú polysorbát 20; chlorid sodný; hydrogénfosforečnan sodný, heptahydrát; dihydrogénfosforečnan sodný, monohydrát a voda na injekciu.

Ako vyzerá Elapraxe a obsah balenia

Tento liek je infúzny koncentrát. Dodáva sa v sklenenej injekčnej liekovke ako číry až jemne opalizujúci bezfarebný roztok.

Každá injekčná liekovka obsahuje 3 ml infúzneho koncentrátu.

Elapraxe sa dodáva v baleniach po 1, 4 a 10 injekčných liekovkách na 1 skladačku. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

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
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a táto písomná informácia pre používateľa bude podľa potreby aktualizovaná.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto informácia pre používateľa je k dispozícii vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na používanie, manipuláciu a likvidáciu

1. Vypočítajte celkovú dávku, ktorá má byť podaná, a potrebný počet injekčných liekoviek Elaprase.
2. Celkový požadovaný objem infúzneho koncentrátu Elaprase rozriedte v 100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Odporúča sa podať celkový objem infúzie s použitím 0,2 µm sériového (in-line) filtra. Na zabezpečenie sterility pripravených roztokov je potrebné postupovať opatrne, pretože Elaprase neobsahuje žiadne konzervačné ani bakteriostatické látky. Musia sa dodržiavať aseptické podmienky. Po zriedení treba roztok jemne premiešať, nie však pretrepať.
3. Roztok sa má pred podávaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a sfarbenie. Injekčnú liekovku netraste.
4. Odporúča sa, aby sa podávanie začalo podľa možnosti čo najskôr. Bolo preukázané, že pri teplote 25 °C si roztok zachováva chemickú a fyzikálnu stabilitu počas 8 hodín.
5. Nepodávajte infúziu Elaprase súbežne s inými liekmi pomocou tej istej intravenózneho súpravy.
6. Iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.