

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Elaprase 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 6 mg idursulfaasi. Üks ml sisaldab 2 mg idursulfaasi*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga viaal sisaldab 0,482 mmol naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

*idursulfaasi toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogiaga pidevas inimese rakuliinis.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni veidi läbipaistmatu värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Elaprase on näidustatud Hunteri sündroomiga (mukopolüsahharidoos II, MPS II) patsientide pikaajaliseks raviks.

Heterosügootseid naisi kliinilistes uuringutes ei osalenud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

See ravi peab toimuma MPS II või muude pärilike ainevahetushäiretega patsientide ravis kogenud arsti või muu tervishoiutöötaja järelevalve all.

Annustamine

Elaprase't manustatakse annuses 0,5 mg kehamassi kg kohta üks kord nädalas intravenoosse infusioonina 3 tunni jooksul, mida võib järk-järgult lühendada 1 tunnini, kui infusiooniga seotud reaktsioone ei täheldata (vt lõik 4.4).

Kasutamish juhiseid vt lõik 6.6.

Patsientide puhul, kes on saanud kliinikus mitu kuud ravi ja taluvad infusioone hästi, võib kaaluda infundeerimist kodus. Infundeerimine kodus peab toimuma arsti või mõne teise tervishoiutöötaja järelevalve all.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Üle 65 aasta vanuste patsientidega kliinilised kogemused puuduvad.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Neeru- või maksapuudulikkusega patsientidega kliinilised kogemused puuduvad (vt lõik 5.2).

Lapsed

Laste ja noorukite annus on sama mis täiskasvanutelgi, 0,5 mg kehamassi kg kohta üks kord nädalas.

Manustamisviis

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Raske või eluohtlik ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes, kui ülitundlikkus ravile ei allu.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Idursulfaasiga ravitud patsientidel võib tekkida infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemad infusiooniga seotud reaktsioonid nahareaktsioonid (lööve, kihelus, nõgestõbi), pürektsia, peavalu, hüpertensioon ja õhetus. Infusiooniga seotud reaktsioonide ravimiseks või leevendamiseks aeglustati infusiooni kiirust, katkestati infusioon või manustati ravimeid, näiteks antihistamiine, antipüreetikume või väikeses annuses kortikosteroide (prednisoon ja metüülprednisoloon) või beetaagonisti nebulisatsiooni.

Infusiooni manustamisel raske hingamisteede haigusega patsientidele tuleb olla eriti ettevaatlik. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja manustada infusiooni nõuetekohastes kliinilistes tingimustes. Nende patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja piirama või hoolikalt jälgima antihistamiini ja muude rahustite kasutamist. Teatavatel juhtudel võib osutuda vajalikuks hingamisteedes positiivse rõhu loomine.

Ägeda palavikuga hingamisteede haiguse puhul tuleb kaaluda patsiendi infusiooni edasilükkamist. Täiendavalt hapnikku tarvitavatel patsientidel peaks olema see ravi infusiooni ajal kergesti kättesaadav juhaks, kui tekib infusiooniga seotud reaktsioon.

Anafülaksialaadne / anafülaktilised reaktsioonid

Mõnel idursulfaasiga ravitud patsiendil on täheldatud potentsiaalselt eluohtlikke anafülaksialaadsed / anafülaktilisi reaktsioone kuni mitme aasta jooksul pärast ravi alustamisest. Hiljem tekkivaid anafülaksialaadsed / anafülaktiliste reaktsioonide sümptomeid ja nähte on täheldatud isegi 24 tunni möödumisel algsest reaktsioonist. Anafülaksialaadsed / anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon kohe katkestada ja alustada sobivat ravi ja jälgimist. Tuleb järgida erakorralise ravi suhtes kehtivaid meditsiinilisi standardeid. Raske või raskesti ravile alluva anafülaksialaadsed / anafülaktilise reaktsiooniga patsiendid võivad vajada pikemaajalist kliinilist jälgimist. Ettevaatlik tuleb olla idursulfaasi uuesti manustamisel patsientidele, kellel on esinenud anafülaksialaadsed / anafülaktilisi reaktsioone, ning infusioonide ajal peavad olema hädaolukorras elustamiseks kättesaadavad sobiva väljaõppega personal ja seadmed (sealhulgas epinefriin). Raske või potentsiaalselt eluohtliku ülitundlikkuse korral on ravimi uuesti kasutamine vastunäidustatud, kui ülitundlikkus ravile ei allu (vt lõik 4.3).

Täieliku deletsiooniga / suure ümberkorraldusega genotüübiga patsiendid

Täieliku deletsiooniga / suure ümberkorraldusega genotüübiga pediaatrilistel patsientidel on idursulfaasi kasutamisel suur tõenäosus antikehade, sealhulgas neutraliseerivate antikehade tekkeks. Sellise genotüübiga patsientidel tekib suurema tõenäosusega infusiooniga seotud kõrvaltoimeid ja kaldub jääma ravivastus nõrgemaks, mida hinnatakse glükoosaminoglükaanide uriiniga eritumise vähenemise, maksa suuruse ja põrna mahu järgi võrreldes missensse genotüübiga patsientidega. Patsientide ravi üle tuleb otsustada individuaalselt (vt lõik 4.8).

Naatrium

Ravim sisaldab 0,482 mmol (ehk 11,1 mg) naatriumi ühes viaalis. See on võrdne 0,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Formaalseid ravimite koostoime uuringuid ei ole idursulfaasiga läbi viidud.

Lähtudes idursulfaasi metabolismist rakkude lüsoosoomides, ei ole idursulfaasil tsütokroom P450 vahendusel tekkivaid koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Idursulfaasi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida idursulfaasi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas idursulfaas eritub rinnapiima. Olemasolevad andmed loomadel on näidanud, et idursulfaas eritub piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või idursulfaasiga ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Isaste rottidega tehtud reproduktiivuuringses toimet isasloomade fertiilsusele ei täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Idursulfaasil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

II/III faasi 52-nädalases platseebokontrolliga uuringus TKT024 32 patsiendiga, keda raviti 0,5 mg/kg idursulfaasiga üks kord nädalas, olid peaaegu kõik kõrvaltoimed kerged kuni mõõduka raskusega. Kõige sagedasemad olid infusiooniga seotud reaktsioonid, millest 202 tekkisid 22-l patsiendil 32-st kokku 1580 infusiooni manustamise järgselt. Platseeboga ravitud rühmas esines 128 infusiooniga seotud reaktsiooni 21-l patsiendil 32-st kokku 1612 infusiooni manustamise järgselt. Kuna iga infusiooni ajal võis tekkida mitu infusiooniga seotud reaktsiooni, on eeltoodud arvudes infusioonireaktsioonide tegelikku sagedust tõenäoliselt ülehinnatud. Platseeborühmas esines samasuguse iseloomu ja raskusega reaktsioone kui ravirühmas. Kõige sagedasemad infusiooniga seotud reaktsioonid olid nahareaktsioonid (lööve, kihelus, nõgestõbi ja erüteem), pürektsia, nahaõhetus, vilistav hingamine, düspnoe, peavalu, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus ja valu rinnus. Ravi jätkudes infusiooniga seotud reaktsioonide sagedus aja jooksul vähenes.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on loetletud esinenud kõrvaltoimed organsüsteemide ja sageduse järgi. Sageduseks on märgitud väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) või aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Kõrvaltoime esinemine ühel patsiendil on määratletud ravitud patsientide arvu arvestades sagedasena. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabelis on

esitatud ka kõrvaltoimed, millest on teatatud ainult turustamisjärgsel perioodil, nende esinemissageduseks on märgitud „teadmata“ (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil Elaprase'ga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed.

Organsüsteem	Kõrvaltoime (eelistermin)			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Immuunsüsteemi häired				
				anafülaksialaadne/ anafülaktiline reaktsioon
Närvisüsteemi häired				
	peavalu	pearinglus, treemor		
Südame häired				
		tsüanoos, arütmia, tahhükardia		
Vaskulaarsed häired				
	nahaõhetus	hüpertensioon, hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
	vilistav hingamine, düsfpnoe	hüpoksia, bronhospasm, köha	tahhüpnos	
Seedetrakti häired				
	kõhuvalu, iiveldus, diarröa, oksendamine	keele turse, düspepsia		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
	nõgestõbi, lööve, kihelus, erüteem			
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
		artralgia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
	püreeksia, valu rindkeres,	turse infusioonikohal, näoturset, perifeersed tursed		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				
	infusiooniga seotud reaktsioon			

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines kõikides kliinilistes uuringutes kokku 5 patsiendil, kes said 0,5 mg/kg üks kord nädalas või üle nädala. Neljal patsiendil tekkis ühe või mitme infusiooni ajal hüpoksiline episood, mille tõttu 3 raske obstruktiivse hingamisteede haigusega patsienti (kaks neist trahheostoomiaga) vajasis hapnikravi. Kõige raskem episood tekkis patsiendil, kellel oli palavikuga hingamisteede haigus, ning oli seotud hüpoksia tekkimisega infusiooni ajal, mille tagajärjeks oli lühiajaline krampihoog. Neljandal patsiendil oli kergem haigus ja kõrvaltoime lahenes spontaanselt veidi aega pärast infusiooni katkestamist. Need nähud ei kordunud edasiste infusioonide ajal, mis olid aeglasemad ja mille puhul manustati infusiooneelseid ravimeid, tavaliselt väikeses annuses steroide,

antihistamiini ja beetaagonisti nebulisatsiooni. Viiendal, kardiopaatiaga patsiendil, diagnoositi uuringu käigus vatsakeste enneaegsed kompleksid ja kopsuemboolia.

Turustamisjärgsel perioodil on esinenud anafülaksialaadseid / anafülaktilisi reaktsioone (vt lõik 4.4).

Täieliku deletsiooniga / suure ümberkorraldusega genotüübiga patsientidel tekib infusiooniga seotud kõrvaltoimeid suurema tõenäosusega (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

Kõigis 4 kliinilises uuringus (TKT008, TKT018, TKT024 ja TKT024EXT) tekkisid 53/107 patsiendil (50%) mingil ajal idursulfaasi vastased IgG antikehad. Neutraliseerivaid antikehi tekkis kokku 26 patsiendil 107 -st (24%).

Uuringute TKT024/024EXT andmete immunogeensususe *post hoc* analüüsi kohaselt oli 51%-l (32/63) patsientidest, kes olid kasutanud idursulfaasi 0,5 mg/kg üks kord nädalas, vähemalt 1 vereproov idursulfaasi vastaste antikehade suhtes positiivne ja 37%-l (23/63) oli analüüs antikehade suhtes positiivne vähemalt 3-l järjestikusel uuringuviisil. 21%-l (13/63) oli analüüs neutraliseerivate antikehade suhtes positiivne vähemalt ühel korral ja 13%-l (8/63) leiti neutraliseerivaid antikehi vähemalt 3-l järjestikusel uuringuviisil.

Kliinilises uuringus HGT-ELA-038 hinnati 16 kuu kuni 7,5 aasta vanuste laste immunogeensusust. 53-nädalase uuringu kestel oli 67,9% (19 patsiendil 28-st) patsientidest vähemalt üks vereproov, mis oli positiivne idursulfaasi vastaste antikehade suhtes ning 57,1% (16 patsienti 28-st) patsientidest saadi vähemalt kolmel järjestikusel uuringuviisil positiivne antikehade analüüs. Viiskümmend neli protsenti patsientidest olid positiivsed neutraliseerivate antikehade suhtes vähemalt ühel korral ning pooled patsiendid olid positiivsed neutraliseerivate antikehade suhtes vähemalt kolmel järjestikusel uuringuviisil.

Kõikidel täieliku deletsiooniga /suure ümberkorraldusega genotüübiga patsientidel tekkisid antikehad ja enamik neist (7/8) olid ka positiivsed neutraliseerivate antikehade suhtes vähemalt 3 järjestikuse analüüsi kohaselt. Kõikidel raaminihke/splaissingusaidi mutatsiooniga genotüübiga patsientidel tekkisid antikehad ja 4/6 olid ka positiivsed neutraliseerivate antikehade suhtes vähemalt 3 järjestikusel uuringuviisil. Antikehade suhtes negatiivseid patsiente leidis ainult missense mutatsiooniga genotüübi rühmas (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed

Lastel esinenud kõrvaltoimed olid üldiselt sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Elaprased üleannustamise kohta on piiratud hulgal teavet. Tõendid osundavad, et üleannustamine võib põhjustada mõningatel patsientidel anafülaktilise reaktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained – ensüümid, ATC-kood: A16AB09.

Toimemehhanism

Hunteri sündroom on X-liiteline haigus, mis on põhjustatud lüsoosoomide ensüümi iduronaat-2-sulfataasi ebapiisavast tasemest. Iduronaat-2-sulfataas kataboliseerib glükoosaminoglükaane (GAG) dermataansulfaati ja heparaansulfaati oligosahhariidiga seotud sulfaadiosade lõhustamise teel. Ensüümi iduronaat-2-sulfataasi puudumise või defitsiidi tõttu Hunteri sündroomiga patsientidel akumulereuvad glükoosaminoglükaanid progresseeruvalt rakkudes, mis põhjustab rakkude kongestiooni, organomegalia, kudede hävimist ja organsüsteemide funktsioonihäireid.

Idursulfaas on lüsoosoomide ensüümi iduronaat-2-sulfataasi puhastatud vorm, mida valmistatakse inimese rakuliinis, milles luuakse inimese glükosüleerimise profiil, mis on analoogiline loodusliku ensüümi omale. Idursulfaas eritub 525 aminohappe glükoproteiinina ning sisaldab 8 N-glükosüleerimiskohta, milles on kompleksed, hübriidsed ja kõrge mannoosi tüüpi oligosahhariidahelad. Idursulfaasi molekulmass on ligikaudu 76 kD.

Hunteri sündroomiga patsientide ravimisel intravenoosse idursulfaasiga antakse rakkude lüsoosoomidele eksogeenset ensüümi. Mannoos-6-fosfaadi (M6P) jäägid oligosahhariidahelatel võimaldavad ensüümi spetsiifilist seondumist M6P retseptoritega raku pinnal, mis aitab viia ensüümi raku, võttes sihiks rakusisesed lüsoosoomid ja sellest tulenevalt akumulereunud GAG kataboliseerimise.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Elapraxe ohutust ja efektiivsust tõestati kolmes kliinilises uuringus: kahes randomiseeritud, platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus (TKT008 ja TKT024) täiskasvanutel ja üle 5 aasta vanustel lastel ning ühes avatud ohutusuuringus (HGT-ELA-038) lastel vanuses 16 kuud kuni 7,5 aastat.

Neis kahes randomiseeritud platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus osales kokku 108 meessoost Hunteri sündroomiga patsienti, kellel oli lai sümptomite spekter; 106 patsienti jätkas ravi kahes avatud jätku-uuringus.

Uuring TKT024

52-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus osalenud 96 patsienti vanuses 5 kuni 31 aastat said Elapraxe't 0,5 mg/kg üks kord nädalas (n=32) või 0,5 mg/kg üle nädala (n=32) või platseebot (n=32). Uuringus osalenud patsientidel oli dokumenteeritud ensüüm iduronaat-2-sulfataasi aktiivsuse vaegus, prognoositav forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC) < 80% ja laias spektris haiguse raskusastmed.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli kahest komponendist koosnev liitskoor, mis põhines lähteseisundis uuringu lõpuks toimunud muutuste summal, mille üheks komponendiks oli kuue minuti jooksul läbikäidud vahemaa (6 minuti käimistest ehk 6MWT) vastupidavuse mõõduna ja prognoositava forsseeritud vitaalkapatsiteedi % (FVC) kopsufunktsiooni mõõduna. See tulemusnäitaja erines üks kord nädalas ravi saanud patsientidel oluliselt platseebot saanud patsientidest (p=0,0049).

Esmase liit-tulemusnäitaja kummagi komponendi, forsseeritud vitaalkapatsiteedis toimunud absoluutsete muutuste, uriini glükoosaminoglükaani tasemete muutuste, maksa ja põrna mahu, forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu (FEV₁) mõõtmise ja vasaku vatsakese massi muutuste kohta viidi läbi täiendavad kliinilise kasu analüüsid. Tulemused on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Annusega 0,5 mg/kg/nädalas läbi viidud peamise kliinilise uuringu tulemused (uuring TKT024).

Tulemusnäitaja	52-nädalane ravi 0,5 mg/kg üks kord nädalas			
	Ühe muutuja põhjal kaalutud keskmine (standardviga)		Ravi keskmine vahe platseeboga võrreldes (standardviga)	P-väärtus (platseeboga võrreldes)
	Idursulfaas	Platseebo		
Liitnäitaja (6 minuti käimistest ja forsseeritud vitaalkapatsiteedi %)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6 minuti käimistest (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
Proгноositav forsseeritud vitaalkapatsiteedi %	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
Forsseeritud vitaalkapatsiteedi absoluutne maht	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Uriini glükoosaminoglükaani tasemed (µg glükoosaminoglükaani /mg kreatiniini kohta)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
Maksa mahu muutus %-des	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
Põrna mahu muutus %-des	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Kokku 11-l patsiendil 31-st (36%) iganädalase ravi rühmas ja 5-l patsiendil 31-st (16%) platseeborühmas suurenes forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht uuringu lõpuks või enne selle lõppu vähemalt 0,2 l võrra, mis näitas hingamisteede obstruktsiooni annusest sõltuvat paranemist. Iganädalase ravi rühmas saavutati patsientidel uuringu lõpuks forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu keskmiselt 15%-line kliiniliselt oluline suurenemine.

Uriini glükoosaminoglükaani tasemed normaliseerusid normaalse vahemiku ülempiirist (määratletud kui 126,6 µg glükoosaminoglükaani/mg kreatiniini kohta) madalamal tasemel 50%-l patsientidest, kes said ravi üks kord nädalas.

25 patsiendist, kellel oli uuringu algul iganädalase ravi rühmas ebanormaalselt suur maks, vähenes 80%-l (20 patsiendil) maksa maht uuringu lõpuks normaalse tasemeni.

9 patsiendist, kellel oli uuringu algul iganädalase ravi rühmas ebanormaalselt suur põrn, vähenes 3 patsiendil põrna maht uuringu lõpuks normaalse tasemeni.

Ligikaudu pooltel iganädalase ravi rühma patsientidest (32-st 15; 47%) oli uuringu algul vasaku vatsakese hüpertroofia, mida määratleti vasaku vatsakese massi indeksiga $> 103 \text{ g/m}^2$. Neist 6 patsiendil (40%) oli vasaku vatsakese mass uuringu lõpuks normaliseerunud.

Kõik patsiendid said selle uuringu jätku-uuringus (TKT024EXT) idursulfaati kuni 3,2 aastat üks kord nädalas.

Patsientidel, kes olid algselt randomiseeritud uuringus TKT024 üks kord nädalas idursulfaasi kasutanud rühma, saavutati 6-minutilise käimistesti vahemaa keskmine maksimaalne pikenemine 20. kuuks ja maksimaalne keskmine prognoositav forsseeritud vitaalkapatsiteedi protsent 16. kuuks.

Kõikidel patsientidel suurenes 6-minutilise käimistestiga läbitud vahemaa enamikul testitud ajahetkedel ravi algusega võrreldes (TKT024 ravi algus TKT024 idursulfaasipatsientidel ja 53. nädal TKT024 platseebopatsientidel) keskmiselt statistiliselt olulisel määral, olulised keskmised ja protsentsid suurenemised olid vastavalt vahemikus 13,7 m kuni 41,5 m (maksimaalne 20. kuul) ja 6,4% kuni 13,3% (maksimaalne 24. kuul). Enamikul ajahetkedel paranes algselt TKT024 kord nädalas ravitud rühma kuulunud patsientidel käimise vahemaa rohkem kui 2 ülejäänud ravirühma patsientidel.

Kõikidel patsientidel suurenes 16. kuuks oluliselt keskmine prognoositav forsseeritud vitaalkapatsiteedi %, kuigi 36. kuuks sarnanes see ravi alguse tasemele. Patsiendid, kellel oli ravi algul kõige raskem kopsukahjustus (mõõdetuna prognoositava forsseeritud vitaalkapatsiteedi %-ga), kaldusid paranema kõige vähem.

Enamikul visiitidel täheldati kõikides ravirühmades ja kõikides endistes TKT024 ravirühmades absoluutse forsseeritud vitaalkapatsiteedi statistiliselt olulist suurenemist ravi algusega võrreldes. Keskmised muutused olid 0,07 l kuni 0,31 l ja protsentsid 6,3% kuni 25,5% (maksimaalsed 30. kuul). Keskmised ja protsentsid muutused ravi algusega võrreldes olid kõikidel ajahetkedel suurimad uuringu TKT024 patsientide rühmas, kes olid saanud annuse kord nädalas.

21 patsiendil 31-st TKT024 kord nädalas ravi saanud patsientide rühmast, 24 patsiendil 32-st uuringu TKT024 iga üle nädala ravi saanud rühmast ja 18 patsiendil 31-st TKT024 platseebo rühmast oli uriini glükoosaminoglükaanide tasemed normaalse taseme ülempiirist madalamad. Muutused uriini glükoosaminoglükaanide tasemetes olid kliinilise paranemise esimesed märgid idursulfaasiga ravimisel ning kõikides ravirühmades täheldati uriini glükoosaminoglükaanide tasemete suurimaid vähenemisi esimesel 4 ravikuul; alates 4. kuust kuni 36. kuuni toimunud muutused olid vähesed. Mida kõrgemad olid uriini glükoosaminoglükaanide tasemed ravi algul, seda rohkem vähenesid uriini glükoosaminoglükaanide tasemed idursulfaasiraviga.

Uuringu TKT024 lõpuks (53. nädal) täheldatud maksa ja põrna mahtude vähenemised püsisid kõikidel patsientidel ka jätku-uuringu (TKT024EXT) ajal, olenemata sellest, milline ravi neile oli varem määratud. Maksa maht normaliseerus 24. kuuks 73%-l (52 patsiendil 71-st) patsientidest, kellel oli olnud ravi algul hepatomegalia. Peale selle vähenes maksa maht 8. kuuks peaaegu maksimaalselt kõikidel varem ravitud patsientidel, kusjuures 36. kuuks täheldati vähest suurenemist. Maksa keskmise mahu vähenemist täheldati olenemata vanusest, haiguse raskusest või IgG antikehade või neutraliseerivate antikehade olemasolust. Põrna maht normaliseerus 12. ja 24. kuuks 9,7%-l patsientidest, kes olid uuringus TKT024 üks kord nädalas ravi saanud rühmas ja kellel oli splenomegalia.

Südame keskmine vasaku vatsakese massi indeks püsis kõikides TKT024 ravirühmades 36-kuulise idursulfaasiravi jooksul stabiilne.

Uuringute TKT024 ja TKT024EXT andmete immunogeensuse *post hoc* (tagantjäre) analüüsi kohaselt (vt lõik 4.8) oli patsientidel kas missensne või nonsens-/raaminihkemutatsioon. Pärast idursulfaasi kasutamist 105 nädala jooksul ei mõjutanud antikehade staatus ega genotüüp maksa ja põrna suuruse vähenemist, 6-minutilise käimistesti vahemaa pikkust, ega mõõdetud forsseeritud vitaalkapatsiteedi vähenemist. Antikehade suhtes positiivsetel patsientidel vähenes glükoosaminoglükaanide eritumine uriiniga vähem kui antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel. Antikehade tekkimise pikemaajalist mõju kliinilistele tulemustele ei ole kindlaks määratud.

Uuring HGT-ELA-038

See oli avatud mitmekeskuseline ühe ravirühmaga uuring, milles idursulfaasi infundeeriti Hunteri sündroomiga meessoost patsientidele vanuses 16 kuud kuni 7,5 aastat.

Idursulfaasiga ravi tulemusena vähenes kuni 60% glükosaminoglükaanide eritumine uriiniga ning vähenes maksa ja põrna suurus: tulemused olid võrreldavad uuringu TKT024 tulemustega. Vähenemisi täheldati 18. nädalaks ning need püsisid 53. nädalani. Kõrge antikehade tiitriga patsientidel oli ravivastus idursulfaasile väiksem, hinnatuna glükoosaminoglükaanide uriiniga eritumise ning maksa ja põrna suuruse järgi.

Patsientide genotüüpide analüüsid uuringus HGT-ELA-038

Patsiendid liigitati järgmistesse rühmadesse: missenssed (13), täieliku deletsiooni / suure ümberkorraldusega (8) ning raaminihke/splaissimissaidi mutatsioonid (5). Üks patsient oli liigitamata /mitteliigitav.

Täieliku deletsiooni / suure ümberkorraldusega genotüüpi seostati idursulfaasi vastaste antikehade ja neutraliseerivate antikehade kõrge tiitri tekkimisega kõige sagedamini ning selle puhul esines kõige tõenäolisemalt nõrgenenud ravivastust ravimile. Individuaalset kliinilist tulemust ei olnud siiski võimalik antikehade tekkimise ega genotüübi põhjal täpselt prognoosida.

Kasulikkuse kohta häire neuroloogilistele nähtudele tõendavad kliinilised andmed puuduvad.

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Idursulfaasi omastatakse selektiivsete retseptoritega vahendatud mehhanismide kaudu, mille hulka kuulub seondumine mannoos 6-fosfaadi retseptoritega. Pärast rakku sisenemist lokaliseerub see raku lüisosoomides, piirates sellega valgu jaotumist. Idursulfaasi lagunemine saavutatakse üldiselt hästi arusaadavate valgu hüdrolyüüsi mehhanismidega, millega produtseeritakse väikesi peptiide ja aminohappeid, seega neerude ja maksa funktsioonide kahjustused ei tohiks idursulfaasi farmakokineetikat mõjutada.

Uuringutes TKT024 (0,5 mg/kg nädalas saanud ravirühm) ja HGT-ELA-038 esimese infusiooni ajal 1. nädalal mõõdetud farmakokineetilised parameetrid on esitatud allpool tabelites 3 ja 4, vastavalt vanuse ja kehakaalu alusel.

Tabel 3. Farmakokineetilised parameetrid 1. nädalal olenevalt vanusest uuringutes TKT024 ja HGT-ELA-038

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

Uuringutes TKT024 ja HGT-ELA-038 stratifitseeriti patsiendid ka viide kaalukategooriasse, nagu näidatud järgmises tabelis:

Tabel 4. Farmakokineetilised parameetrid 1. nädalal olenevalt kehakaalust uuringutes TKT024 ja HGT-ELA-038

Kaal (kg)	< 20 (n = 17)	≥ 20 ja < 30 (n = 18)	≥ 30 ja < 40 (n = 9)	≥ 40 ja < 50 (n = 5)	≥ 50 (n = 6)
C _{max} (µg/ml) Keskmine ± standardhälve	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
Kliirens (ml/min/kg) Keskmine ± standardhälve	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

Väikseima kehakaaluga rühmades täheldati püsikontsentratsioonil (V_{ss}) suuremat jaotusmahtu.

Idursulfaasi süsteemsel kontsentratsioonil ega kliirensi määral ei täheldatud üldist suundumust seoses vanuse ega kehakaaluga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse annuse toksilisuse, korduvtoksisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse ja isasloomade viljakuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule.

Loomkatsed on näidanud idursulfaasi eritumist rinnapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 20
Naatriumkloriid
Kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat
Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Säilitamisel temperatuuril 25 °C on tõendatud keemilis-füüsikalist stabiilsust 8 tunni vältel.

Ravimi kasutamine lahjendamisjärgselt

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml viaal (I tüüpi klaasist), millel on kork (fluorovaigust kattega butüülkummi) ja sulguriga ühendatud sinine äratõmmatav kaas. Iga viaal sisaldab 3 ml infusioonilahuse kontsentrati.

Pakendis on 1, 4 või 10 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üks Elaprased viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks ja sisaldab 6 mg idursulfaasi 3 ml lahuses. Elaprased on ette nähtud manustamiseks intravenoosse infusioonina ja tuleb enne kasutamist lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses. Soovitav on manustada kogu infusioonimaht 0,2 µm voolikusisest filtrit kasutades. Elaprased ei tohi infundeerida koos teiste ravimitega sama infusioonivooliku kaudu.

- Lahjendatavate viaalide arv tuleb kindlaks määrata, lähtudes konkreetse patsiendi kehamassist ja soovituslikust annusest 0,5 mg/kg.
- Lahust ei tohi kasutada, kui see on viaalis värvi muutnud või sisaldab osakesi. Lahust ei tohi loksutada.
- Sobivast arvust viaalidest tuleb võtta arvutatud mahus Elaprased.
- Vajalik Elaprased kogumaht tuleb lahjendada 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses. Tagage hoolikalt valmistatud lahuste steriilsus, sest Elaprased ei sisalda säilitusaineid ega bakteriostaatilisi aineid; kasutage aseptilist tehnikat. Pärast lahjendamist tuleb lahust ettevaatlikult segada, kuid mitte loksutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/365/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08. jaanuar 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. september 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL
VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE
TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et tagada Elaprased ohutuse ja tõhususe piisav jälgimine Hunteri sündroomiga (mukopolüsahharidoos II, MPS II) patsientide pikaajalises ravis, esitab müügiloa hoidja igal aastal ajakohastatud teavet Elaprased ohutust ja tõhusust käsitleva mis tahes uue teabe kohta.	Igal aastal (koos iga-aastase kordusekspertiisiga)

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Elaprase 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
idursulfaas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 6 mg idursulfaasi. Üks milliliiter sisaldab 2 mg idursulfaasi.

3. ABIAINED

Polüisorbaat 20
Naatriumkloriid
Kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat
Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg / 3 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Elaprased 2 mg/ml steriilne kontsentraat
idursulfaas
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6 mg / 3 ml

6. MUU

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Elaprase 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat idursulfaas

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Elaprase ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Elaprase kasutamist
3. Kuidas Elaprase't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Elaprase't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Elaprase ja milleks seda kasutatakse

Elaprase't kasutatakse ensüümasendusravina Hunteri sündroomiga (mukopolüsahharidoos II) laste ja täiskasvanute raviks, kui ensüümi iduronaat-2-sulfataasi tase kehas on normaalsest madalam, et aidata vähendada haiguse sümptomeid. Kui teil on Hunteri sündroom, jääb süsivesik glükoosaminoglükaan, mida keha normaalses olukorras lagundab, lagundamata ja akumuleerub keha eri rakkudesse. See põhjustab nende rakkude funktsioonihäireid ja selle tagajärjel häireid erinevates elundites, mille tagajärjel võivad tekkida kudede hävimine ja elundite talitlushäired ning elundipuudulikkus. Tavalised elundid, kus glükoosaminoglükaanid akumuleeruvad, on põrn, maks, kopsud, süda ja sidekude. Mõnel patsiendil akumuleeruvad glükoosaminoglükaanid ka ajus. Elaprase sisaldab toimeainena idursulfaasi, mis asendab ensüümi, mida on vähe, ning lagundab seda süsivesikut kahjustatud rakkudes.

Ensüümasendusravi kasutatakse üldjuhul pikaajaliselt.

2. Mida on vaja teada enne Elaprase kasutamist

Elaprase't ei tohi kasutada,

kui teil on tekkinud idursulfaasi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes raskeid või potentsiaalselt eluohtlikke allergilist tüüpi reaktsioone ning need sobivale ravile ei allu.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Kui teid ravitakse Elaprase'ga, võib teil tekkida infusiooni ajal või pärast seda kõrvaltoimeid (vt lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed"). Kõige sagedasemad sümptomid on kihelus, lööve, nõgestõbi, palavik, peavalu, vererõhu tõus ja õhetus (punetus). Enamasti antakse teile seda ravimit ka nende sümptomite tekkimisel. Kui teil tekib pärast selle ravimi manustamist allergiline kõrvaltoime, pöörduge kohe arsti

poole. Teile võidakse anda lisaravimeid, näiteks antihistamiine ja kortikosteroide, et allergilist tüüpi reaktsioone ravida või aidata neid ära hoida.

Raskete allergiliste reaktsioonide tekkimisel katkestab arst kohe infusiooni ja alustab sobivat ravi. Võib osutuda vajalikuks jätta teid haiglasse.

Teie genotüübi (inimese keharakkude kõigi aktiivsete geenide moodustatud geneetiline kooslus, mis määrab igaühe individuaalsed omadused) eripära võib mõjutada teie ravivastust sellele ravimile ja ka teie antikehade tekkimise ning infusiooniga seotud kõrvaltoimete tekkimise riski. Üksikudel juhtudel võivad tekkida nn „neutraliseerivad antikehad“, mis võivad vähendada Elapraxe aktiivsust ja teie ravivastust. Antikehade tekkimise pikemaajalist mõju ravivastusele ei ole kindlaks tehtud. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb tervishoiutöötajal manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida. Kui te ei ole milleski kindel, rääkige sellest oma tervishoiutöötajaga.

Muud ravimid ja Elapraxe

Selle ravimi koostoimeid teiste ravimitega ei ole teada.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Sellel ravimil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Elapraxe sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 11,1 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,6%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Elapraxe't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Seda ravimit manustatakse teile Hunteri sündroomi või muude pärilike ainevahetushäirete ravi tundva arsti või meditsiiniõe järelevalve all.

Soovitatav annus on 0,5 mg (pool milligrammi) manustamine infusioonina teie kehamassi iga kg kohta.

Elapraxe tuleb enne kasutamist lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses. Pärast lahjendamist manustatakse seda ravimit veeni (tilgutiga). Infusiooni kestus on tavaliselt 1 kuni 3 tundi ja seda antakse üks kord nädalas.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Soovitav annus laste ja noorukite puhul on sama mis täiskasvanute puhul.

Kui te kasutate Elapraxe't rohkem, kui ette nähtud

Selle ravimi üleannustamisel konsulteerige arstiga.

Kui te unustate Elapraxe't kasutada

Kui teil jäi Elapraxe infusioon saamata, pöörduge oma arsti poole.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mööduvad ja seotud infusiooniga, kuid mõned kõrvaltoimed võivad ka tõsised olla. Aja jooksul nende infusiooniga seotud reaktsioonide arv väheneb.

Kui teil tekivad hingamisraskused sinaka nahaga või ilma, **rääkige sellest kohe arstile ja pöörduge kohe meditsiinitöötaja poole.**

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest) on:

- peavalu
- nahaõhetus (punetus)
- hingeldus, vilistav hingamine
- kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, sage ja/või pehme väljaheide
- valu rinnus
- nõgestõbi, lööve, kihelus, nahapunetus
- palavik
- infusiooniga seotud reaktsioon (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest) on:

- pearinglus, treemor
- südametegevuse kiirenemine, südame rütmihäired, sinakas nahk
- vererõhu tõus, vererõhu langus
- hingamisraskused, köha, vere madal hapnikutase
- keele turse, sedehyäire
- liigesevalu
- infusioonikoha turse, jäsemete paistetuse, näoturset

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel sajast) on:

- kiirenenud hingamine

Kõrvaltoimed, mille sagedus ei ole teada (seda ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel), on:

- tõsised allergilised reaktsioonid

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Elaprased säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C)

Mitte lasta külmuda

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate ravimil värvimuutust või võõrosakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Elaprased sisaldab

Toimeaine on idursulfaas, mis on inimese ensüümi iduronaat-2-sulfataasi vorm. Idursulfaasi toodetakse geenitehnoloogiaga inimese rakuliinis (selle tootmisel lisatakse laboris inimese rakkudesse geneetilist informatsiooni, et saada soovitud ravimit).

Üks Elaprased viaal sisaldab 6 mg idursulfaasi. Üks milliliiter sisaldab 2 mg idursulfaasi.

Abiained on polüsorbaat 20, naatriumkloriid, kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat, ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat ja süstevesi.

Kuidas Elaprased välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on infusioonilahuse kontsentraat. See on saadaval klaasviaalis selge kuni veidi läbipaistmatu värvitu lahusega.

Üks viaal sisaldab 3 ml infusioonilahuse kontsentraati.

Elaprased pakendis on 1, 4 või 10 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutamise- ja käsitsemise- ja hävitamisjuhend

1. Arvutage manustatav koguanus ja vajalik Elaprase viaalide arv.
2. Lahjendage kokku vajalik Elaprase infusioonilahuse kontsentradi maht 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses. Soovitav on manustada kogu infusioonimaht 0,2 µm voolikustisest filtrit kasutades. Tagage hoolikalt valmistatud lahuste steriilsus, sest Elaprase ei

sisalda säilitusaineid ega bakteriostaatilisi aineid; kasutage aseptilist tehnikat. Pärast lahjendamist tuleb lahust ettevaatlikult segada, kuid mitte loksutada.

3. Lahust peab enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollima. Mitte loksutada.
4. Soovitatav on alustada manustamist niipea kui võimalik. Säilitamisel temperatuuril 25 °C on tõendatud lahjendatud lahuse keemilis-füüsikalist stabiilsust 8 tunni vältel.
5. Ärge infundeerige Elapraxe't sama intravenoosse liini kaudu koos teiste ravimitega.
6. Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.