

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Elaprased 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 6 mg idursulfaze. En mililiter vsebuje 2 mg idursulfaze*.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 0,482 mmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

* Idursulfaza se izdeluje v neprekinjeni humani celični liniji s tehnologijo rekombinantne DNA.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Elaprased je indicirano za dolgotrajno zdravljenje bolnikov s Hunterjevim sindromom (mukopolisaharidoza II, MPS II).

Heterozigotskih žensk v kliničnih preskušanjih niso preučevali.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora nadzorovati zdravnik ali drug zdravstveni delavec z izkušnjami pri obravnavanju bolnikov z MPS II ali drugimi dednimi presnovnimi boleznimi.

Odmerjanje

Zdravilo Elaprased se daje v odmerku 0,5 mg/kg telesne mase vsak teden kot triurna intravenska infuzija. Če se ne opazijo učinki, povezani z infundiranjem, se trajanje infundiranja lahko postopno skrajša na eno uro (glejte poglavje 4.4).

Za navodila za uporabo glejte poglavje 6.6.

Pri bolnikih, ki so prejeli več mesecev zdravljenja na kliniki in dobro prenašajo infundiranje, je infundiranje mogoče tudi na domu. Infundiranje na domu mora nadzorovati zdravnik ali drug zdravstveni delavec.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Kliničnih izkušenj pri bolnikih, starejših od 65 let, ni.

Bolniki z ledvično in jetrno okvaro

Kliničnih izkušenj pri bolnikih z ledvično ali jetrno insuficienco ni (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Odmerek za otroke in mladostnike je enak kot za odrasle, 0,5 mg/kg telesne mase na teden.

Način uporabe

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Huda ali smrtno nevarna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, če preobčutljivosti ni mogoče nadzorovati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki, povezani z infundiranjem

Pri bolnikih, ki prejemajo idursulfazo, se lahko pojavijo učinki, povezani z infundiranjem (glejte poglavje 4.8). Med kliničnimi preskušnji so bili najpogostejši učinki, povezani z infundiranjem, kožne reakcije (izpuščaj, pruritus, urtikarija), pireksija, glavobol, hipertenzija in vročinski obliv. Učinke, povezane z infundiranjem, so zdravili ali ublažili z zmanjšanjem hitrosti infundiranja, prekinjanjem infundiranja, z uporabo zdravil, kot so antihistaminiki, antipiretiki, majhni odmerki kortikosteroidov (prednizon in metilprednizolon) ali uporabo nebulizatorja z beta-agonisti.

Posebno je treba biti pozoren pri infundiranju pri bolnikih, ki imajo hudo bolezen dihalnih poti. Te bolnike je treba pozorno spremljati, infundiranje pa mora biti opravljeno v ustrezno opremljenih prostorih. Pri zdravljenju takšnih bolnikov je treba biti previden in omejiti ali skrbno nadzorovati uporabo antihistaminikov in drugih sedativov. V nekaterih primerih bo mogoče treba vzpostaviti pozitivni tlak v dihalnih poteh.

Pri bolnikih z akutno febrilno boleznijo dihal bo morda treba prestaviti infundiranje. Pri bolnikih, ki prejemajo nadomestni kisik, mora biti zaradi možnosti razvoja učinkov, povezanih z infundiranjem, tako zdravljenje na voljo ves čas infundiranja.

Anafilaktoidne/anafilaktične reakcije

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejemali idursulfazo, so tudi do nekaj let po začetku zdravljenja opazili anafilaktoidne/anafilaktične reakcije, ki so lahko smrtno nevarne. Pozne simptome in znake anafilaktoidnih/anafilaktičnih reakcij so opazili tudi 24 ur po prvi reakciji. Če pride do anafilaktoidne/anafilaktične reakcije, je treba infundiranje takoj ustaviti in bolnika začeti ustrezno zdraviti ter opazovati. Treba je upoštevati trenutne zdravstvene standarde za nujno zdravljenje. Bolnike s hudimi ali refraktarnimi anafilaktoidnimi/anafilaktičnimi reakcijami bo morda treba opazovati dalj časa. Pri bolnikih, ki so že imeli anafilaktoidne/anafilaktične reakcije, je pri ponovni uporabi idursulfaze potrebna previdnost; med infuzijo morata biti na voljo ustrezno usposobljeno osebje in oprema za nujno oživljanje (vključno z adrenalinom). Huda ali potencialno smrtno nevarna preobčutljivost je kontraindikacija za ponovno zdravljenje, če preobčutljivosti ni mogoče nadzorovati (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z genotipom s popolno delecijo/obsežno preureditvijo

Pri pediatričnih bolnikih z genotipom s popolno delecijo/obsežno preureditvijo je velika verjetnost, da bodo kot odziv na izpostavljenost idursulfazi razvili protitelesa, vključno z nevtralizirajočimi protitelesi. Bolniki s tem genotipom imajo večjo verjetnost, da razvijejo z infundiranjem povezane neželene učinke in so nagnjeni k zmanjšani odzivnosti, kar so ocenili po zmanjšanem izločanju glikozaminoglikanov z urinom, velikosti jeter in volumnu vranice v primerjavi z bolniki z genotipom z »missense« (drugačnosmiselno) mutacijo. Zdravljenje je treba določiti za vsakega bolnika posebej (glejte poglavje 4.8).

Natrij

To zdravilo vsebuje 0,482 mmol natrija (ali 11,1 mg) na vialo, kar je enako 0,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja idursulfaze z drugimi zdravili niso izvedli.

Idursulfaza se presnavlja v celičnih lizosomih, zato ni pričakovati interakcij povezanih s citokrom P450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi idursulfaze pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi idursulfaze bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se idursulfaza izloča v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje idursulfaze v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z idursulfazo, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri samcih podgan niso opazili vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Idursulfaza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Skoraj vsi neželeni učinki, o katerih so poročali pri 32 bolnikih, ki so jih zdravili z 0,5 mg/kg idursulfaze na teden v 52-tedenski, s placebom nadzorovani študiji TKT024 II./III. faze, so bili blagi do zmerni. Najpogostejši so bili učinki, povezani z infundiranjem. Med njimi so o 202 učinkih poročali pri 22 od 32 bolnikov, po infundiranju skupno 1580 infuzij. V skupini, ki je prejela placebo, so pri 21 od 32 bolnikov poročali o 128 učinkih, povezanih z infundiranjem, po infundiranju skupno 1612 infuzij. Med enim infundiranjem se lahko pojavi več kot en učinek, povezan z infundiranjem, zato so navedene številke verjetno večje od dejanske incidence učinkov pri infundiranju. V skupini, ki je prejela placebo, sta bili narava in pogostnost učinkov podobni kot v skupini, ki je prejela zdravilo. Najpogostejši učinki, povezani z infundiranjem, so bile kožne reakcije (izpuščaj, pruritus, urtikarija in eritem), pireksija, vročinski oblivi, sopenje, dispneja, glavobol, bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea in bolečina v prsih. Pogostnost učinkov, povezanih z infundiranjem, se je ob nadaljevanju zdravljenja sčasoma manjšala.

Seznam neželenih učinkov v obliki tabele

Neželeni učinki na zdravilo so navedeni v tabeli 1, podatki pa so prikazani po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je navedena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) ali občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Pojav neželenega učinka pri enem bolniku je zaradi števila sodelujočih bolnikov opredeljen kot pogost. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po

padajoči resnosti. Neželeni učinki, o katerih so poročali samo v obdobju trženja, so tudi vključeni v preglednico s pogostnostjo »neznana« (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1: Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in obdobja trženja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Elaprase.

Organski sistem	Neželeni učinek (priporočeni izraz)			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema				
				anafilaktoidne/anafilaktične reakcije
Bolezni živčevja				
	glavobol	vrtočlavica, tremor		
Srčne bolezni				
		cianoza, aritmija, tahikardija		
Žilne bolezni				
	vročinski oblivi	hipertenzija, hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
	sopenje, dispneja	hipoksija, bronhospazem, kašelj	tahipneja	
Bolezni prebavil				
	bolečine v trebuhu, navzea, driska, bruhanje	otečen jezik, dispepsija		
Bolezni kože in podkožja				
	urtikarija, izpuščaj, pruritus, eritem			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
		artralgija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	pireksija, bolečine v prsnem košu	otekanje na mestu infundiranja, edem obraza, periferni edem		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				
	učinki, povezani z infundiranjem			

Opis izbranih neželenih učinkov

V vseh kliničnih študijah so o resnih neželenih učinkih poročali pri skupaj petih bolnikih, ki so prejeli 0,5 mg/kg na teden ali na dva tedna. Pri štirih bolnikih je med enim ali več infundiranj prišlo do hipoksične epizode, zaradi katerih je bilo zdravljenje s kisikom nujno pri treh bolnikih z obstoječo obstruktivno boleznijo dihalnih poti (dva s predhodno traheotomijo). Najhujša epizoda se je pojavila pri bolniku s febrilno boleznijo dihal, povezana pa je bila s hipoksijo med infundiranjem, ki je povzročila kratek epileptični napad. Četrty bolnik, ki je imel manj hudo obstoječo bolezen, je kmalu po prekinitvi infundiranja spontano okreval. Do teh dogodkov ni prišlo pri poznejših infundiranjih, pri katerih so zmanjšali hitrost infundiranja in uporabili predinfuzijska zdravila, ponavadi majhne odmerke steroidov, antihistaminike in nebulizator z beta-agonisti. Pri petem bolniku z obstoječo kardiopatijo so med študijo diagnosticirali prezgodnje ventrikularne komplekse in pljučno embolijo. Na voljo so poročila iz obdobja trženja o anafilaktoidnih/anafilaktičnih reakcijah (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z genotipom s popolno delecijo/obsežno preureditvijo je večja verjetnost za pojav neželenih učinkov, povezanih z infuzijo (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

V štirih študijah (TKT008, TKT018, TKT024 in TKT024EXT) so se pri 53/107 bolnikov (50 %) razvila protitelesa IgG proti idursulfazi. Nevtralizirajoča protitelesa so se razvila pri skupno 26/107 bolnikov (24 %).

V *post hoc* analizi imunogenosti na podlagi podatkov iz študij TKT024/024EXT je imelo 51 % (32/63) bolnikov, zdravljenih z 0,5 mg/kg idursulfaze na teden, vsaj 1 krvni vzorec, ki je bil pozitiven za protitelesa proti idursulfazi, 37 % (23/63) pa je bilo pozitivnih za protitelesa pri vsaj 3 zaporednih obiskih v študiji. Enaindvajset odstotkov bolnikov (13/63) je bilo vsaj enkrat pozitivnih za nevtralizirajoča protitelesa, 13 % (8/63) pa jih je bilo za nevtralizirajoča protitelesa pozitivnih pri vsaj 3 zaporednih obiskih v študiji.

V klinični študiji HGT-ELA-038 so ocenili imunogenost pri otrocih, starih od 16 mesecev do 7,5 leta. V 53-tedenski študiji je imelo 67,9 % (19 od 28) bolnikov vsaj en vzorec krvi s pozitivnim rezultatom testa protiteles proti idursulfazi in 57,1 % (16 od 28) bolnikov pozitivne teste protiteles ob vsaj treh zaporednih študijskih obiskih. Štirinpetdeset odstotkov bolnikov je bilo vsaj enkrat pozitivnih na nevtralizirajoča protitelesa in pol bolnikov je bilo pozitivnih na nevtralizirajoča protitelesa ob vsaj treh zaporednih študijskih obiskih.

Vsi bolniki z genotipom s popolno delecijo/obsežno preureditvijo so razvili protitelesa in pri večini od njih (7/8) so bili testi za nevtralizirajoča protitelesa vsaj trikrat zaporedoma pozitivni. Tudi vsi bolniki z mutacijo »frameshift« (premik bralnega okvira) oz. »splice site« (mutacija, ki spremeni mesto cepitve) so razvili protitelesa in pri 4 od 6 teh bolnikov so bili testi za nevtralizirajoča protitelesa pozitivni ob vsaj treh zaporednih študijskih obiskih. Negativne izvide testov za protitelesa so dobili izključno v skupini bolnikov z genotipom z »missense« (drugačnosmiselno) mutacijo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pediatrična populacija

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri pediatrični populaciji, so bili na splošno podobni kot neželeni učinki, o katerih so poročali pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju zdravila Elaprasede je na voljo malo podatkov. Dokazi nakazujejo, da se lahko pri nekaterih bolnikih zaradi prevelikega odmerjanja pojavi anafilaktoidna reakcija (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje bolezni prebavil in presnove – encimi, oznaka ATC: A16AB09.

Mehanizem delovanja

Hunterjev sindrom je bolezen, povezana s kromosomom X, ki jo povzročajo nezadostne količine lizosomskega encima iduronat-2-sulfataze. Iduronat-2-sulfataza katabolizira glikozaminoglikanove

(GAG) dermatansulfate in heparanove sulfate s cepljenjem oligosaharidno-povezanih sulfatnih delov. Zaradi popolnega ali delnega pomanjkanja encima iduronat-2-sulfataze pri bolnikih s Hunterjevim sindromom se glikozaminoglikani progresivno kopičijo v celicah, kar povzroča povečanje celic, organomegalijo, razkroj tkiv in okvaro delovanja organskih sistemov.

Idursulfaza je prečiščena oblika lizosomskega encima iduronat-2-sulfataze, izdelanega v humani celični liniji, ki omogoča humani profil glikozilacije, ki je analogen naravnemu encimu. Idursulfaza se izloča kot glikoprotein, sestavljen iz 525 aminokislin in vsebuje osem z N povezanih mest glikozilacije, na katerih so kompleksne hibridne oligosaharidne verige z veliko manoze. Molska masa idursulfaze je približno 76 kD.

Pri zdravljenju bolnikov s Hunterjevim sindromom z idursulfazo lahko celični lizosomi privzamejo eksogeni encim. Manoza-6-fosfatne (M6P) molekule na oligosaharidnih verigah omogočajo specifično vezavo encima na receptorje za M6P na celični površini, zaradi česar lahko encim preide v celico, kjer prispe do lizosomov in omogoči katabolizem nakopičenih GAG.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Elapraxe so dokazali v treh kliničnih študijah: dveh randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah (TKT008 in TKT024) pri odraslih in otrocih, starejših od 5 let, in eni odprti študiji varnosti (HGT-ELA-038) pri otrocih, starih od 16 mesecev do 7,5 leta.

V dveh randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah je sodelovalo 108 moških bolnikov s Hunterjevim sindromom s širokim spektrom simptomov. 106 jih je nadaljevalo zdravljenje v dveh dodatnih odprtih študijah.

Študija TKT024

V 52-tedenski, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji je 96 bolnikov, starih od 5 do 31 let, prejelo zdravilo Elapraxe, in sicer 0,5 mg/kg vsak teden ($n = 32$), 0,5 mg/kg vsak drugi teden ($n = 32$) ali placebo ($n = 32$). V študiji so sodelovali bolniki z dokumentiranim pomanjkanjem dejavnosti encima iduronat-2-sulfataze, z odstotkom pričakovane vrednosti FVK $< 80\%$ in širokim spektrom stopenj bolezni.

Primarni cilj študije je bil dvokomponentni rezultat, ki je temeljil na vsoti ranga spremembe razdalje, prehojene v 6 minutah (6-minutni preizkus s hojo ali 6MWT – „6 minute walk test“) kot mere za vzdržljivost in odstotka pričakovane forsirane vitalne kapacitete (FVK) kot mere za delovanje pljuč. Ta končna točka se je bistveno razlikovala pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in bolnikih, ki so enkrat tedensko prejeli zdravilo ($p = 0,0049$).

Dodatne analize klinične koristi so opravili na posameznih komponentah sestavljenega rezultata primarnega cilja študije, absolutnih sprememb FVK, sprememb ravni GAG v urinu, prostornini jeter in vranice, meritvah forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV_1) in spremembi mase levega ventrikla (LVM). Rezultati so predstavljeni v tabeli 2.

Tabela 2. Rezultati iz ključne klinične študije ob uporabi odmerka 0,5 mg/kg na teden (študija TKT024).

Cilj študije	52 tednov zdravljenja 0,5 mg/kg/teden			
	Marginalno opazovana meja (OM) srednja vrednost (SN)		Srednja vrednost razlike med zdravljenjem in placebom (SN)	Vrednost P (v primerjavi s placebom)
	Idursulfaza	Placebo		
Sestavljeni rezultat (6MWT in %FVK)	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
% pričakovana FVK	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650

Cilj študije	52 tednov zdravljenja 0,5 mg/kg/teden			
	Marginalno opazovana meja (OM) srednja vrednost (SN)		Srednja vrednost razlike med zdravljenjem in placebom (SN)	Vrednost P (v primerjavi s placebom)
	Idursulfaza	Placebo		
Absolutna prostornina FVK (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Ravni GAG v urinu (μ g GAG/mg kreatinina)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	< 0,0001
% spremembe prostornine jeter	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	< 0,0001
% spremembe prostornine vranice	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	< 0,0001

V skupini, ki je zdravljenje prejela enkrat tedensko, so pri skupno 11 od 31 (36 %) bolnikov, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri skupno 5 od 31 (16%) na koncu študije ali pred njim opazili povečanje vrednosti FEV₁ za najmanj 0,2 l, kar kaže na odmerka odvisno izboljšanje obstrukcije dihalnih poti. Pri bolnikih, ki so zdravljenje prejeli enkrat tedensko, je bilo klinično pomembno izboljšanje srednje vrednosti FEV₁ na koncu študije 15-odstotno.

Ravni GAG v urinu so se pri 50 % bolnikov, ki so prejeli tedensko zdravljenje, normalizirale pod zgornjo mejo normalne vrednosti (opredeljene kot 126,6 μ g GAG/mg kreatinina).

Med 25 bolniki z nenormalno povečanimi jetri na začetku študije se je v skupini, ki je prejela tedensko zdravljenje, pri 80 % (20 bolnikih) prostornina jeter do konca študije zmanjšala do obsega normalne prostornine.

Med 9 bolniki z nenormalno povečano vranico na začetku študije v skupini, ki je zdravljenje prejela tedensko, se je do konca študije velikost vranice povrnila na normalno prostornino pri treh bolnikih.

V skupini, ki je prejela tedensko zdravljenje, je imela na začetku študije približno polovica bolnikov (15 od 32; 47 %) hipertrofijo levega prekata, opredeljeno kot indeks LVM > 103 g/m². Pri šestih bolnikih med njimi (40 %) se je do konca študije vrednost LVM povrnila na normalno vrednost.

V podaljšku te študije (TKT024EXT) so vsi bolniki idursulfazo prejeli do 3,2 leta enkrat na teden.

Pri bolnikih, ki so bili v študiji TKT024 naključno razporejeni v izvirno skupino z idursulfazo enkrat na teden, se je srednje največje izboljšanje v razdalji, prehojeni v šestih minutah, pojavilo v 20. mesecu, srednji odstotek predvidene FVK pa je bil največji v 16. mesecu.

Pri vseh bolnikih se je statistično pomembno srednje povečanje od izhodiščne vrednosti pri zdravljenju (izhodiščna vrednost TKT024 za bolnike z idursulfazo TKT024 in izhodiščna vrednost v 53. tednu za bolnike s placebom TKT024) v razdalji, prehojeni v šestih minutah, pokazalo pri večini testiranih točk, pri čemer so bila srednja in odstotna povečanja od 13,7 m do 41,5 m (največ v 20. mesecu) oziroma od 6,4 % do 13,3 % (največ v 24. mesecu). Pri večini testiranih točk se je pri bolnikih, ki so bili v izvirni skupini TKT024, ki se je zdravila enkrat na teden, prehojena razdalja bolj podaljšala kot pri bolnikih v drugih dveh skupinah.

Pri vseh bolnikih je bil srednji odstotek predvidene FVK pomembno povečan v 16. mesecu, čeprav je bil do 36. meseca podoben kot na izhodišču. Pri bolnikih z najhujšo pljučno odpovedjo na izhodišču (merjeno z odstotkom predvidene FVK) se je pokazalo najmanjše izboljšanje.

Statistično pomembna povečanja od izhodiščnih vrednosti absolutne prostornine FVK pri zdravljenju so opazili pri večini obiskov v vseh skupinah, vključno s tistimi, ki so se predhodno zdravile v študiji

TKT024. Srednje spremembe so bile od 0,07 l do 0,31 l, odstotni delež pa od 6,3 % do 25,5 % (največji je bil v 30. mesecu). Srednje in odstotne spremembe od izhodiščnih vrednosti pri zdravljenju so bile na vseh časovnih točkah največje v skupini bolnikov iz študije TKT024, ki so odmerke prejemali enkrat na teden.

Pri zadnjem obisku je imelo 21/31 bolnikov v skupini TKT024 enkrat na teden, 24/32 bolnikov v skupini TKT024 vsak drugi teden in 18/31 bolnikov v skupini TKT024 s placebom končne normalizirane ravni GAG v urinu, ki so bile pod zgornjo mejo. Spremembe ravni GAG v urinu so bile najzgodnejši znaki kliničnega izboljšanja ob zdravljenju z idursulfazo. Največje zmanjšanje vrednosti GAG v urinu so opazili v prvih štirih mesecih zdravljenja v vseh skupinah, ki so jih zdravili; spremembe od četrtega do 36. meseca so bile majhne. Višje kot so ravni GAG v urinu na izhodišču, večje je zmanjšanje ravni GAG v urinu ob zdravljenju z idursulfazo.

Zmanjšanje prostornine jeter in vranice, opaženo na koncu študije TKT024 (53. teden), se je vzdrževalo med podaljšano študijo (TKT024EXT) pri vseh bolnikih, ne glede na predhodno obliko zdravljenja, ki jim je bila dodeljena. Prostornina jeter se je do 24. meseca normalizirala pri 73 % (52 od 71) bolnikov s hepatomegalijo na izhodišču. Poleg tega se je srednja prostornina jeter zmanjšala na skoraj najmanjšo možno do osmega meseca pri vseh bolnikih, ki so jih predhodno zdravili, pri čemer so v 36. mesecu opazili rahlo povečanje. Zmanjšanje srednje prostornine jeter se je pojavilo ne glede na starost, resnost bolezni, stanje protiteles IgG ali stanje nevtralizirajočih protiteles. Prostornina vranice se je do 12. in 24. meseca normalizirala pri 9,7 % bolnikov s splenomegalijo v skupini TKT024 enkrat na teden.

Srednji indeks leve ventrikularne mase (LVMI) je ostal stabilen v 36 mesecih zdravljenja z idursulfazo v vseh skupinah TKT024, ki so jih zdravili.

V *post hoc* analizi imunogenosti na podlagi študij TKT024 in TKT024EXT (glejte poglavje 4.8) so pokazali, da imajo bolniki drugačnosmiselno mutacijo ali mutacijo s premikom bralnega okvirja/nesmiselno mutacijo. Po 105 tednih izpostavljenosti idursulfazi stanje protiteles in genotip nista vplivala na zmanjšanje velikosti jeter ter vranice, razdaljo, prehojeno pri 6-minutnem testu hoje, in forsirane meritve vitalne kapacitete. Pri bolnikih, ki so bili pozitivni za protitelesa, se je pojavilo manjše zmanjšanje izločanja glikozaminoglikanov z urinom kot pri bolnikih, negativnih za protitelesa. Dolgotrajnih učinkov razvoja protiteles na klinične izide niso ugotovili.

Študija HGT-ELA-038

To je bila odprta, multicentrična študija z enim krakom, v kateri so ocenjevali infuzijo idursulfaze pri bolnikih moškega spola s Hunterjevim sindromom, starih od 16 mesecev do 7,5 leta.

Zdravljenje z idursulfazo je povzročilo do 60-odstotno zmanjšanje izločanja glikozaminoglikanov z urinom ter zmanjšanje velikosti jeter in vranice. Rezultati so bili primerljivi s tistimi iz študije TKT024. Zmanjšanja so se pokazala do 18. tedna in se ohranila do 53. tedna. Bolniki, ki so razvili visok titer protiteles, so pokazali slabši odziv na idursulfazo, kar so ocenili po izločanju glikozaminoglikanov z urinom ter po velikosti jeter in vranice.

Analize genotipov bolnikov v študiji HGT-ELA-038

Bolniki so bili razvrščeni v naslednje skupine: missense mutacija (13), popolna delecija/obsežna preureditev (8) ter mutacija frameshift/splice site (5). Enega bolnika ni bilo mogoče razvrstiti v nobeno skupino.

Genotip s popolno delecijo/obsežno preureditvijo je bil najpogostejše povezan z razvojem visokega titra protiteles in nevtralizirajočih protiteles proti idursulfazi in v tej skupini je bil zmanjšan odziv na zdravilo najverjetnejši. Vendar pa na podlagi odziva s protitelesi ali genotipa ni bilo mogoče natančno napovedati kliničnih rezultatov za posamezne bolnike.

Kliničnih podatkov o pozitivnem vplivu na nevrološke znake bolezni ni.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Prevzem idursulfaze poteka prek mehanizmov, ki jih uravnavajo selektivni receptorji, pri katerih se zdravilo veže na receptorje za manozo-6-fosfat. Po internalizaciji v celicah je encim nameščen v lizosomih, zaradi česar je porazdelitev beljakovine omejena. Po razkroju idursulfaze, ki poteka po splošno dobro znanih mehanizmi hidrolize beljakovin, nastanejo majhni peptidi in aminokisline, zato se ne pričakuje, da bi okvara delovanja ledvic ali jeter vplivala na farmakokinetiko idursulfaze. Farmakokinetični parametri, izmerjeni med prvo infuzijo v 1. tednu študije TKT024 (krak z odmerkom 0,5 mg/kg tedensko) in študije HGT-ELA-038, v odvisnosti od starosti in telesne mase, so prikazani v tabelah 3 in 4.

Tabela 3. Farmakokinetični parametri v 1. tednu študij TKT024 in HGT-ELA-038 v odvisnosti od starosti

	Študija			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Starost (v letih)	1,4 do 7,5 (n=27)	5 do 11 (n=11)	12 do 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C_{max} (µg/ml) Srednja vrednost ± SD	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
$AUC_{0-\infty}$ (min*µg/ml) Srednja vrednost ± SD	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (ml/min/kg) Srednja vrednost ± SD	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V_{ss} (ml/kg) Srednja vrednost ± SD	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Bolnike v študijah TKT024 in HGT-ELA-038 so razvrstili tudi v pet kategorij telesne mase, kot je prikazano v spodnji preglednici:

Tabela 4. Farmakokinetični parametri v 1. tednu študij TKT024 in HGT-ELA-038 v odvisnosti od telesne mase

Telesna masa (v kg)	< 20 (n=17)	≥ 20 in < 30 (n=18)	≥ 30 in < 40 (n=9)	≥ 40 in < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C_{max} (µg/ml) Srednja vrednost ± SD	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
$AUC_{0-\infty}$ (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) Srednja vrednost ± 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

V skupinah z najmanjšo telesno maso so opazili večji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}).

Na splošno ni bilo očitnih trendov v sistemski izpostavljenosti ali stopnji očistka idursulfaze v povezavi s starostjo ali telesno maso.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ter vpliva na plodnost samcev ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Študije na živalih so pokazale, da se idursulfaza izloča v mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 20
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Raztopina ostane kemično in fizično stabilna osem ur, če jo hranimo pri temperaturi do 25 °C.

Po razredčitvi

Z vidika mikrobiološke varnosti morate zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, ti pa ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri 2 do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5-mililitrska viala (steklo vrste I) z zamaškom (butilna guma, obložena s fluorovo smolo), enodelno tesnilo in modra zaporka „flip-off“. Ena viala vsebuje 3 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Velikosti pakiranja: 1, 4 in 10 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala zdravila Elapraxe je namenjena le enkratni uporabi in vsebuje 6 mg idursulfaze v 3 ml raztopine. Zdravilo Elapraxe je namenjeno intravenskemu infundiranju in ga je treba pred uporabo razredčiti v 0,9-odstotni raztopini (9 mg/ml) natrijevega klorida za infundiranje. Priporoča se

aplikacija skupnega volumna infuzije skozi 0,2 µm linijski filter. Zdravilo Elaprase se ne sme infundirati z drugimi zdravili skozi isto cevko.

- Glede na bolnikovo telesno maso in priporočeni odmerek 0,5 mg/ml določite število vial, ki jih morate razredčiti.
- Ne uporabljajte, če je raztopina v vialah spremenila barvo ali če so v njej prisotni delci. Raztopine ne pretresajte.
- Vzemite izračunani volumen zdravila Elaprase iz ustreznega števila vial.
- Razredčite skupen potreben volumen zdravila Elaprase v 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za infundiranje (9 mg/ml). Zdravilo Elaprase ne vsebuje nikakršnih konzervansov ali bakteriostatičnih sredstev, zato morate paziti, da je pripravljena raztopina sterilna; uporabiti morate aseptično tehniko. Raztopino po redčenju nežno premešajte, vendar je ne stresajte.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/365/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. januar 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 9. september 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
ZDA

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za zagotavljanje ustreznega spremljanja varnosti in učinkovitosti zdravila Elaprase pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov s Hunterjevim sindromom (mukopolisaharidozo II, MPS II) mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti letne posodobitve glede vseh novih podatkov o varnosti ter učinkovitosti zdravila Elaprase.	Vsako leto (z letno ponovno oceno)

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Elaprase 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
idursulfaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 6 mg idursulfaze. En ml vsebuje 2 mg idursulfaze.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

polisorbat 20
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Elaprase 2 mg/ml sterilni koncentrat
idursulfaza
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6 mg/3 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Elaprased 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje idursulfaza

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Elaprased in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Elaprased
3. Kako uporabljati zdravilo Elaprased
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Elaprased
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Elaprased in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Elaprased se uporablja kot encimsko nadomestno zdravljenje za zdravljenje otrok in odraslih s Hunterjevim sindromom (mukopolisaharidozo II), kadar je količina encima iduronat-2-sulfataze v telesu manjša od normalne, za izboljšanje simptomov bolezni. Če imate Hunterjev sindrom, se ogljikov hidrat, imenovan glikozaminoglikan, ki se sicer razgrajuje v telesu, ne razgrajuje in se počasi kopiči v različnih celicah v telesu. To povzroči nenormalno delovanje celic, kar povzroča težave v različnih organih v telesu, to pa lahko povzroči uničenje tkiv ter nepravilno delovanje in odpoved organov. Glikozaminoglikan se značilno kopiči v vranici, jetrih, pljučih, srcu in vezivnem tkivu. Pri nekaterih bolnikih se glikozaminoglikan kopiči tudi v možganih. Zdravilo Elaprased vsebuje učinkovino, imenovano idursulfaza, ki nadomesti encim, ki ga primanjkuje, in razgrajuje ta ogljikov hidrat v prizadetih celicah.

Encimska nadomestna terapija se ponavadi izvaja kot dolgotrajno zdravljenje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Elaprased

Ne uporabljajte zdravila Elaprased

če ste doživeli hude ali potencialno smrtno nevarne alergijske reakcije na idursulfazo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) in jih ni mogoče nadzorovati z ustreznim zdravljenjem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če se zdravite z zdravilom Elaprased, boste morda med infundiranjem ali po njem imeli neželene učinke (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki). Najpogostejši simptomi so srbenje, izpuščaj, koprivnica, zvišana telesna temperatura, glavobol, zvišan krvni tlak in vročinski oblivi (rdečica). Večinoma vam bodo to zdravilo dajali tudi, če se pojavijo ti simptomi. Če po dajanju tega zdravila opazite tako reakcijo, takoj povejte zdravniku. Za preprečevanje alergijskih reakcij boste morda prejeli dodatna zdravila, kot so antihistaminiki in kortikosteroidi.

Če se pojavijo hude alergijske reakcije, bo zdravnik prekinil infundiranje in takoj začel ustrezno zdravljenje. Morda boste morali ostati v bolnišnici.

Narava vašega genotipa (genske sestave vseh aktivnih genov v človeških celicah, ki določa posameznikove posebne, individualne značilnosti) lahko vpliva na terapevtski odziv na to zdravilo ter na tveganje za razvoj protiteles in pojav neželenih učinkov, povezanih z infuzijo. V posameznih primerih se lahko razvijejo tako imenovana »nevtralizirajoča protitelesa«, ki lahko zmanjšajo delovanje zdravila Elaprased in odziv na zdravljenje. Dolgoročni učinki razvoja protiteles na odziv na zdravljenje še niso ugotovljeni. Dodatne informacije lahko dobite pri zdravniku.

Vodenje evidence

Za izboljšanje sledljivostibioloških zdravil mora zdravstveni delavec jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Druga zdravila in zdravilo Elaprased

Ni znanih interakcij tega zdravila z drugimi zdravili.

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Elaprased vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 11,1 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske/jedilne soli) v eni viali. To je enako 0,6 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Elaprased

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo boste prejeli pod nadzorom zdravnika ali medicinske sestre z izkušnjami pri zdravljenju Hunterjevega sindroma ali drugih dednih presnovnih bolezni.

Priporočeni odmerek je infundiranje 0,5 mg (pol miligrama) na kilogram telesne mase.

Zdravilo Elaprasede je treba pred uporabo razredčiti v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida za infundiranje (9 mg/ml). Zdravilo se po redčenju daje v veno (z infuzijo). Infundiranje ponavadi traja od 1 do 3 ur, zdravilo pa vam dajejo enkrat tedensko.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Priporočeni odmerek pri otrocih in mladostnikih je enak kot pri odraslih.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Elaprasede, kot bi smeli

Če ste prejeli prevelik odmerek tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Elaprasede

Če ste izpustili infuzijo zdravila Elaprasede, se obrnite na zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih in povezanih z infundiranjem, nekateri neželeni učinki so lahko resni. Ščasoma se število teh učinkov, povezanih z infundiranjem, zmanjšuje.

Če imate težave pri dihanju, s pomodrelo kožo ali brez nje, se takoj posvetujte z zdravnikom in poiščite takojšno zdravniško pomoč.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

- glavobol
- zardevanje (rdečica)
- zasoplost, sopenje
- bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, pogosto in/ali redko blato
- bolečine v prsnem košu
- koprivnica, izpuščaj, srbenje, rdečica kože
- zvišana telesna temperatura
- učinki, povezani z infundiranjem (glejte poglavje »Opozorila in previdnostni ukrepi«)

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- omotica, tresenje
- hiter srčni utrip, nereden srčni utrip, modrikasta koža
- zvišanje krvnega tlaka, znižanje krvnega tlaka
- težave pri dihanju, kašelj, nizka raven kisika v krvi
- otečen jezik, prebavne motnje
- bolečina v sklepih
- otekanje na mestu infundiranja, otekanje okončin, otekanje obraza

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov) so:

- pospešeno dihanje

Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), so:

- resne alergijske reakcije

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Elapraxe

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake »Uporabno do«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina spremenila barvo ali so v njej delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Elapraxe

Učinkovina je idursulfaza, ki ima obliko humanega encima iduronat-2-sulfataze. Idursulfaza se izdeluje v humani celični liniji s tehnologijo genskega inženiringa (ki vključuje uvajanje genetskih informacij v človeške celice v laboratoriju, ki bo izdelal želeno zdravilo).

Vsaka viala zdravila Elapraxe vsebuje 6 mg idursulfaze. Vsak ml vsebuje 2 mg idursulfaze.

Druge sestavine zdravila so polisorbit 20, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat heptahidrat, natrijev hidrogenfosfat monohidrat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Elapraxe in vsebina pakiranja

To zdravilo je koncentrat za raztopino za infundiranje. Na voljo je v stekleni viali v obliki prozorne do rahlo opalescentne brezbarvne raztopine.

Ena viala vsebuje 3 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Zdravilo Elapraxe je na voljo v velikostih pakiranja po 1, 4 in 10 vial na škatlo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom in odlaganje

1. Izračunajte skupni odmerek, ki ga boste uporabili, in število potrebnih vial zdravila Elaprase.
2. Skupen volumen potrebnega koncentrata za raztopino za infundiranje Elaprase razredčite v 100 ml raztopine natrijevega klorida za infundiranje (9 mg/ml; 0,9 %). Priporoča se aplikacija skupnega volumna infuzije skozi 0,2 µm linijski filter. Zdravilo Elaprase ne vsebuje nikakršnih konzervansov ali bakteriostatičnih sredstev, zato morate paziti, da je pripravljena raztopina sterilna; uporabiti morate aseptično tehniko. Raztopino po redčenju nežno premešajte, vendar je ne stresajte.
3. Raztopino pred uporabo vizualno preglejte in preverite, ali so v njej delci in ali je spremenila barvo. Ne pretresajte.
4. Infundiranje je priporočeno začeti čim prej. Raztopina ostane kemično in fizično stabilna osem ur, če jo hranimo pri temperaturi do 25 °C.
5. Zdravila Elaprase ne infundirajte skupaj v isti intravenski liniji z drugimi zdravili.
6. Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.