

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Elaprase 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6mg idursulfase. Κάθε ml περιέχει 2 mg idursulfase*.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,482 mmol νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

* Το idursulfase παράγεται από τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε συνεχή ανθρώπινη κυτταρική σειρά.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα). Διαφανές έως ελαφρώς ιριδίζων, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Elaprase ενδείκνυται για τη μακροπρόθεσμη θεραπεία ασθενών με σύνδρομο Hunter (Βλεννοπολυσακχαρίδωση τύπου II, MPS II).

Ετερόζυγες γυναίκες δεν μελετήθηκαν στις κλινικές δοκιμές.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτή η θεραπεία θα πρέπει να επιβλέπεται από γιατρό ή άλλο επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης πεπειραμένο στη διαχείριση ασθενών με νόσο MPS II ή άλλες κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές.

Δοσολογία

Το Elaprase χορηγείται σε δόση 0,5 mg/kg σωματικού βάρους κάθε εβδομάδα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης επί διάστημα 3 ωρών, που σταδιακά μπορεί να μειωθεί σε 1 ώρα εάν δεν παρατηρηθούν αντιδράσεις που να σχετίζονται με την έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για οδηγίες χρήσης, βλ. παράγραφο 6.6.

Η περίπτωση έγχυσης στο σπίτι μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία αρκετών μηνών στην κλινική και οι οποίοι ανέχονται καλά τις εγχύσεις που τους γίνονται. Οι εγχύσεις στο σπίτι θα πρέπει να πραγματοποιούνται υπό την επιτήρηση γιατρού ή άλλου επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δόση για παιδιά και εφήβους είναι η ίδια με εκείνη για τους ενήλικες, 0,5 mg/kg σωματικού βάρους εβδομαδιαίως.

Τρόπος χορήγησης

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Βαριά ή απειλητική για τη ζωή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα εάν η υπερευαισθησία δεν είναι υπό έλεγχο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε idursulfase ενδέχεται να αναπτυχθούν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση περιλάμβαναν δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνησμό, κνίδωση), πυρεξία, κεφαλαλγία, υπέρταση και έξαψη. Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση αντιμετωπίστηκαν ή βελτιώθηκαν μειώνοντας το ρυθμό έγχυσης, διακόπτοντας την έγχυση, ή χορηγώντας φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αντισταμινικά, αντιπυρετικά, χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη), ή νεφελωματοποίηση β-αγωνιστή. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω κάποιας αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών.

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά τη χορήγηση έγχυσης σε ασθενείς με σοβαρή υποκείμενη νόσο των αεραγωγών. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η έγχυση να πραγματοποιείται σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη διαχείριση και τη θεραπεία τέτοιων ασθενών μέσω περιορισμού ή προσεκτικής παρακολούθησης της χρήσης αντισταμινικού ή άλλου κατασταλτικού φαρμακευτικού προϊόντος. Η καθιέρωση θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μπορεί να είναι απαραίτητη σε ορισμένες περιπτώσεις.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη η καθυστέρηση της έγχυσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία εμπύρετη αναπνευστική νόσο. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν συμπληρωματικό οξυγόνο θα πρέπει αυτή η θεραπεία να είναι εύκολα διαθέσιμη κατά τη διάρκεια της έγχυσης σε περίπτωση κάποιας αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση.

Αναφυλακτοειδείς/αναφυλακτικές αντιδράσεις

Αναφυλακτοειδείς/αναφυλακτικές αντιδράσεις, που ενδεχομένως να είναι απειλητικές για τη ζωή, έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το idursulfase έως αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας. Όσιμα ανακλύποντα συμπτώματα και σημεία αναφυλακτοειδών/αναφυλακτικών αντιδράσεων έχουν παρατηρηθεί έως και 24 ώρες μετά την αρχική αντίδραση. Εάν συμβεί μια αναφυλακτοειδής/αναφυλακτική αντίδραση η έγχυση θα πρέπει να ανασταλεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση. Τα τρέχοντα ιατρικά πρότυπα για επείγουσα θεραπεία πρέπει να τηρηθούν. Ασθενείς που παρουσιάζουν βαριές ή ανθεκτικές στη θεραπεία αναφυλακτοειδείς/αναφυλακτικές αντιδράσεις ενδέχεται να χρειαστούν παρατεταμένη κλινική παρακολούθηση. Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει

αναφυλακτοειδείς/αναφυλακτικές αντιδράσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή κατά την επαναχορήγηση του idursulfase, ενώ κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό και εξοπλισμός για επείγουσα ανάνηψη (συμπεριλαμβάνοντας την επινεφρίνη) θα πρέπει να είναι διαθέσιμα κατά τη διάρκεια των εγχύσεων. Η βαριά ή δυνητικά απειλητική για τη ζωή υπερευαισθησία είναι μια αντένδειξη για επαναπρόκληση, εάν η υπερευαισθησία δεν είναι υπό έλεγχο (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με το γονότυπο πλήρους εξάλειψης/μεγάλης αναδιάταξης

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με το γονότυπο πλήρους εξάλειψης/μεγάλης αναδιάταξης έχουν μεγάλη πιθανότητα να αναπτύξουν αντισώματα, συμπεριλαμβανομένων αντισωμάτων εξουδετέρωσης, ως αντίδραση στην έκθεση στο idursulfase. Οι ασθενείς με αυτό το γονότυπο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση και τείνουν να παρουσιάζουν μια σιωπηλή απάντηση όπως αξιολογείται από μείωση στην αποβολή γλυκοζαμινογλυκανών στα ούρα, στο μέγεθος του ήπατος και στο σπληνικό όγκο σε σύγκριση με ασθενείς με τον παρερμηγνέυσιμο γονότυπο. Η διαχείριση των ασθενών πρέπει να αποφασίζεται σε μεμονωμένη βάση (βλ. παράγραφο 4.8).

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 0,482 mmol νατρίου (ή 11,1 mg) ανά φιαλίδιο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων με το idursulfase.

Με βάση το μεταβολισμό του στα κυτταρικά λυσοσώματα, το idursulfase δε θα είναι υποψήφιο για αλληλεπιδράσεις επαγόμενες από το κυτόχρωμα P450.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση idursulfase σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του idursulfase κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το idursulfase απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του idursulfase στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το idursulfase, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα άρρενος σε μελέτες στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρσενικούς αρουραίους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το idursulfase δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για τους 32 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 0,5 mg/kg idursulfase εβδομαδιαίως στην 52 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη TKT024 φάσης II/III ήταν σχεδόν όλες ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα. Οι πιο συχνές ήταν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, 202 εκ των οποίων αναφέρθηκαν σε 22 από τους 32 ασθενείς έπειτα από χορήγηση συνολικά 1580 εγχύσεων. Στην ομάδα θεραπείας με το εικονικό φάρμακο, αναφέρθηκαν 128 αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση σε 21 από τους 32 ασθενείς έπειτα από χορήγηση συνολικά 1612 εγχύσεων. Καθώς μπορεί να παρατηρήθηκαν περισσότερες από μια αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μεμονωμένης έγχυσης, οι παραπάνω αριθμοί είναι πιθανόν να υπερεκτιμούν την πραγματική συχνότητα εμφάνισης των ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση. Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση στην ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοιες σε φύση και βαρύτητα με εκείνες στην ομάδα χορήγησης φαρμάκου. Οι πιο συχνές από αυτές τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση περιλάμβαναν δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνησμό, κνίδωση και ερύθημα), πυρεξία, έξαψη, συριγμό, δύσπνοια, κεφαλαλγία, έμετο, κοιλιακό άλγος, ναυτία και θωρακικό άλγος. Η συχνότητα των ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση μειώθηκε με το χρόνο με συνεχιζόμενη θεραπεία.

Πινακοποιημένη λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται στον πίνακα 1 με πληροφορίες που παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα. Η συχνότητα δίνεται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), ή όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Η εμφάνιση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας σε ένα μεμονωμένο ασθενή ορίζεται ως συχνή λαμβανομένου υπόψη του αριθμού των υπό θεραπεία ασθενών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μόνο κατά το χρονικό διάστημα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος περιλαμβάνονται επίσης στον πίνακα με κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές» (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Elaprase.

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα | Ανεπιθύμητη ενέργεια (προτιμώμενος όρος) | | | |
|---|--|-------------------------------|------------|---|
| | Πολύ συχνές | Συχνές | Όχι συχνές | Μη γνωστές |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | | | |
| | | | | Αναφυλακτοειδής/ αναφυλακτική αντίδραση |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | | | |
| | Κεφαλαλγία | Ζάλη, τρόμος | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | | | |
| | | Κυάνωση, αρρυθμία, ταχυκαρδία | | |
| Αγγειακές διαταραχές | | | | |
| | Έξαψη | Υπέρταση, Υπόταση | | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | | | |
| | Συριγμός, δύσπνοια | Υποξία, βρογχόσπασμος, βήχας | Ταχύπνοια | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | | | | |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα | Ανεπιθύμητη ενέργεια (προτιμώμενος όρος) | | | |
|--|--|---|------------|------------|
| | Πολύ συχνές | Συχνές | Όχι συχνές | Μη γνωστές |
| | Κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια, έμετος | Διογκωμένη γλώσσα, δυσπεψία | | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | | | |
| | Κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός, ερύθημα | | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | | | |
| | | Αρθραλγία | | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | | | | |
| | Πυρεξία, θωρακικό άλγος | Οίδημα στη θέση της έγχυσης, οίδημα προσώπου, περιφερικό οίδημα | | |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | | | | |
| | Αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση | | | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε κλινικές μελέτες, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε συνολικά 5 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν 0,5 mg/kg εβδομαδιαίως ή κάθε δεύτερη εβδομάδα. Τέσσερις ασθενείς παρουσίασαν υποξικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια μιας ή περισσότερων εγχύσεων, καθιστώντας αναγκαία την οξυγονοθεραπεία σε 3 ασθενείς με βαριά υποκείμενη αποφρακτική πνευμονοπάθεια (2 με προϋπάρχουσα τραχειοστομία). Το πιο σοβαρό επεισόδιο, παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή με εμπύρετη αναπνευστική νόσο και σχετίστηκε με υποξία κατά την έγχυση, καταλήγοντας σε βραχύ παροξυσμό. Στον τέταρτο ασθενή, ο οποίος είχε λιγότερο βαριά υποκείμενη νόσο, παρατηρήθηκε αυτόματη υποχώρηση λίγο μετά τη διακοπή της έγχυσης. Τα συμβάντα αυτά δεν επανεμφανίστηκαν με επακόλουθες εγχύσεις χρησιμοποιώντας βραδύτερο ρυθμό έγχυσης και χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων προέγχυσης, συνήθως χαμηλή δόση στεροειδών, αντιισταμινικών και νεφελωματοποίηση β-αγωνιστή. Ο πέμπτος ασθενής, ο οποίος είχε προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια, διαγνώστηκε με πρόωρο κοιλιακό σύμπλεγμα και πνευμονική εμβολή κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Έχουν υπάρξει αναφορές αναφυλακτοειδών/αναφυλακτικών αντιδράσεων μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλέπε ενότητα 4.4).

Οι ασθενείς με το γονότυπο πλήρους εξάλειψης/μεγάλης αναδιάταξης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Σε 4 κλινικές μελέτες (TKT008, TKT018, TKT024 και TKT024EXT), 53/107 ασθενείς (50%) ανέπτυξαν αντι-idursulfase IgG αντισώματα σε κάποιο βαθμό. Ο συνολικός ρυθμός αντισωμάτων εξουδετέρωσης ήταν 26/107 ασθενείς (24%).

Στην post-hoc ανάλυση των δεδομένων ανοσογονικότητας από τις μελέτες TKT024/024EXT, το 51% (32/63) των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε 0,5 mg/kg idursulfase εβδομαδιαίως είχαν τουλάχιστον 1 δείγμα αίματος που εξετάστηκε θετικό για αντι-idursulfase αντισώματα, και το 37% (23/63) των ασθενών εξετάστηκαν θετικοί για αντισώματα σε τουλάχιστον 3 διαδοχικές επισκέψεις μελέτης. Εικοσιένα τοις εκατό (13/63) εξετάστηκαν θετικοί για αντισώματα εξουδετέρωσης

τουλάχιστον μια φορά και 13% (8/63) εξετάστηκαν θετικοί για αντισώματα εξουδετέρωσης σε τουλάχιστον 3 διαδοχικές επισκέψεις μελέτης

Η κλινική μελέτη HGT-ELA-038 αξιολόγησε την ανοσογονικότητα σε παιδιά ηλικίας 16 μηνών έως 7,5 ετών. Κατά τη διάρκεια της μελέτης 53 εβδομάδων, το 67,9% (19 στους 28) των ασθενών είχε τουλάχιστον ένα δείγμα αίματος που εξετάστηκε θετικό για αντι-idursulfase αντισώματα, και το 57,1% (16 στους 28) εξετάστηκε θετικό για αντισώματα σε τουλάχιστον τρεις διαδοχικές επισκέψεις μελέτης. Το 54% των ασθενών εξετάστηκε θετικό για αντισώματα εξουδετέρωσης τουλάχιστον μία φορά και οι μισοί από τους ασθενείς εξετάστηκαν θετικοί για αντισώματα εξουδετέρωσης σε τουλάχιστον τρεις διαδοχικές επισκέψεις μελέτης.

Όλοι οι ασθενείς με το γονότυπο πλήρους εξάλειψης/μεγάλης αναδιάταξης ανέπτυξαν αντισώματα, και η πλειονότητα αυτών (7/8) επίσης εξετάστηκε θετική για αντισώματα εξουδετέρωσης σε τουλάχιστον 3 διαδοχικές περιπτώσεις. Όλοι οι ασθενείς με το γονότυπο μετάλλαξης πλαισίου ανάγνωσης/θέσεων ματίσματος ανέπτυξαν αντισώματα και 4/6 επίσης εξετάστηκαν θετικοί για αντισώματα εξουδετέρωσης σε τουλάχιστον 3 διαδοχικές επισκέψεις μελέτης. Ασθενείς αρνητικοί για αντισώματα βρέθηκαν αποκλειστικά στην ομάδα με το γονότυπο παρερμηνεύσιμης μετάλλαξης (βλ. Παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν, γενικώς, παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με Elaprase.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού – ένζυμα, κωδικός ATC: A16AB09.

Μηχανισμός δράσης

Το σύνδρομο Hunter είναι μια φυλοσύνδετη νόσος που προκαλείται από ανεπαρκή επίπεδα του λυσοσωμικού ενζύμου 2-σουλφατάση ιδουρονικού. Η 2-σουλφατάση ιδουρονικού καταβολίζει τις γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG) θειική δερματάνη και θειική ηπαράνη μέσω διάσπασης των συνδεδεμένων με ολιγοσακχαρίδια θειικών μεριδίων. Λόγω του απόντος ή ελαττωματικού ενζύμου 2-σουλφατάσης ιδουρονικού σε ασθενείς με σύνδρομο Hunter, οι γλυκοζαμινογλυκάνες συσσωρεύονται προοδευτικά στα κύτταρα, οδηγώντας σε κυτταρική διόγκωση, οργανομεγαλία, καταστροφή ιστών και δυσλειτουργία συστήματος οργάνων.

Το Idursulfase είναι μια κεκαθαρμένη μορφή του λυσοσωμικού ενζύμου 2-σουλφατάση ιδουρονικού, που παράγεται σε μια ανθρώπινη κυτταρική σειρά παρέχοντας ένα ανθρώπινο προφίλ γλυκοζυλίωσης, το οποίο είναι ανάλογο με το φυσικά παρουσιαζόμενο ένζυμο. Το Idursulfase εκκρίνεται ως μια γλυκοπρωτεΐνη 525 αμινοξέων και περιέχει 8 σημεία γλυκοζυλίωσης που

συνδέονται στο N-τελικό άκρο τα οποία καταλαμβάνονται από σύνθετες, υβριδικού και υψηλής μαννόζης τύπου αλυσίδες ολιγοσακχαριδίων. Το Idursulfase έχει μοριακό βάρος περίπου 76 kD.

Η ενδοφλέβια χορήγηση idursulfase σε ασθενείς με σύνδρομο Hunter παρέχει ένα εξωγενές ένζυμο για πρόσληψη εντός των κυτταρικών λυσοσωμάτων. Κατάλοιπα 6-φωσφορικής μαννόζης (M6P) στις αλυσίδες ολιγοσακχαριδίων επιτρέπουν ειδική σύνδεση του ενζύμου στους υποδοχείς M6P στην κυτταρική επιφάνεια, οδηγώντας σε κυτταρική εσωτερίκευση του ενζύμου, στόχευση ενδοκυτταρικών λυσοσωμάτων και επακόλουθο καταβολισμό συσσωρευμένων GAG.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Elaprase έχει δειχθεί σε τρεις κλινικές μελέτες: δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (TKT008 και TKT024) σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 5 ετών και μια ανοικτή μελέτη ασφαλείας (HGT-ELA-038) σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 16 μηνών και 7,5 ετών.

Συνολικά 108 άντρες ασθενείς με σύνδρομο Hunter με ευρύ φάσμα συμπτωμάτων συμμετείχαν στις δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, 106 συνέχισαν τη θεραπεία σε δύο ανοικτές μελέτες παράτασης.

Μελέτη TKT024

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων, 96 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 5 και 31 ετών έλαβαν Elaprase 0,5 mg/kg κάθε εβδομάδα (n=32) ή 0,5 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (n=32), ή εικονικό φάρμακο (n=32). Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με τεκμηριωμένη ανεπάρκεια στη δραστηριότητα του ενζύμου 2-σουλφατάση ιδουρονικού, εκατοστιαία προβλεπόμενη FVC <80%, και ευρύ φάσμα βαρύτητας της νόσου.

Το τελικό σημείο της πρωταρχικής αποτελεσματικότητας ήταν μια σύνθετη βαθμολόγηση δύο στοιχείων με βάση το άθροισμα των τάξεων μεταβολών από τη βασική γραμμή μέχρι τη λήξη της μελέτης στην απόσταση που διανύθηκε κατά τη διάρκεια των έξι λεπτών (δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών ή 6MWT) ως μέτρο αντοχής, και στην εκατοστιαία προβλεπόμενη ταχέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC) ως μέτρο πνευμονικής λειτουργίας. Αυτό το τελικό σημείο διέφερε σημαντικά από το εικονικό φάρμακο για ασθενείς που λάμβαναν εβδομαδιαία θεραπεία (p=0,0049).

Επιπλέον αναλύσεις κλινικού οφέλους πραγματοποιήθηκαν σε μεμονωμένα στοιχεία της σύνθετης βαθμολόγησης πρωταρχικού τελικού σημείου, σε απόλυτες μεταβολές στην FVC, σε μεταβολές στα επίπεδα GAG ούρων, στον ηπατικό και το σπληνικό όγκο, σε μετρήσεις ταχέως εκπνεόμενου όγκου σε 1 δευτερόλεπτο (FEV₁), και σε μεταβολές στη μάζα της αριστερής κοιλίας (LVM). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα από βασική κλινική μελέτη σε 0,5 mg/kg εβδομαδιαίως (Μελέτη TKT024).

| Τελικό σημείο | 52 εβδομάδες θεραπείας 0,5 mg/kg εβδομαδιαίως | | | |
|-------------------------|--|---------------------|--|--|
| | Οριακά σταθμισμένη (παρακολουθούμενο όριο) μέση τιμή (τυπικό σφάλμα) | | Μέση διαφορά θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (τυπικό σφάλμα) | Τιμή P (σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) |
| | Idursulfase | Εικονικό φάρμακο | | |
| Σύνθετο (6MWT και %FVC) | 74,5 (4,5) | 55,5 (4,5) | 19,0 (6,5) | 0,0049 |
| 6MWT (μέτρα) | 43,3 (9,6) | 8,2 (9,6) | 35,1 (13,7) | 0,0131 |
| % προβλεπόμενη FVC | 4,2 (1,6) | -0,04 (1,6) | 4,3 (2,3) | 0,0650 |

| | | | | |
|---|---------------|--------------|---------------|---------|
| Απόλυτος όγκος FVC (L) | 0,23 (0,04) | 0,05 (0,04) | 0,19 (0,06) | 0,0011 |
| Επίπεδα GAG ούρων (µg GAG/mg κρεατινίνης) | -223,3 (20,7) | 52,23 (20,7) | -275,5 (30,1) | <0,0001 |
| % μεταβολή στον ηπατικό όγκο | -25,7 (1,5) | -0,5 (1,6) | -25,2 (2,2) | <0,0001 |
| % μεταβολή στον σπληνικό όγκο | -25,5 (3,3) | 7,7 (3,4) | -33,2 (4,8) | <0,0001 |

Συνολικά 11 από 31 (36%) ασθενείς στην ομάδα εβδομαδιαίας θεραπείας έναντι 5 από 31 (16%) ασθενείς στην ομάδα ελέγχου είχαν αύξηση στην FEV₁ κατά τουλάχιστον 0,02 l στη λήξη ή πριν από τη λήξη της μελέτης, υποδεικνύοντας δοσοεξαρτώμενη βελτίωση στην απόφραξη των αεραγωγών. Οι ασθενείς στην εβδομαδιαία ομάδα θεραπείας παρουσίασαν κλινικά σημαντική 15% μέση βελτίωση στον ταχέως εκπνεόμενο όγκο (FEV₁) στη λήξη της μελέτης.

Τα επίπεδα GAG ούρων κανονικοποιήθηκαν κάτω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού (ορίζεται ως 126,6 µg GAG/mg κρεατινίνης) σε ποσοστό 50% των ασθενών που λάμβαναν εβδομαδιαία θεραπεία.

Από τους 25 ασθενείς με μη φυσιολογικά μεγάλο ήπαρ στη βασική γραμμή στην ομάδα εβδομαδιαίας θεραπείας, το 80% (20 ασθενείς) είχαν μειώσεις στον ηπατικό όγκο σε εντός του φυσιολογικού εύρους μέχρι τη λήξη της μελέτης.

Από τους 9 ασθενείς στην ομάδα εβδομαδιαίας θεραπείας με μη φυσιολογικά μεγάλη σπλήνα στη βασική γραμμή, 3 είχαν σπληνικούς όγκους οι οποίοι κανονικοποιήθηκαν μέχρι τη λήξη της μελέτης.

Περίπου οι μισοί ασθενείς στην ομάδα εβδομαδιαίας θεραπείας (15 από 32, 47%) είχαν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας στη βασική γραμμή, ορίζεται ως δείκτης LVM >103 g/m². Από αυτούς 6 (40%) είχαν κανονικοποιημένη LVM μέχρι τη λήξη της μελέτης.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν idursulfase εβδομαδιαίως για έως 3,2 χρόνια σε μια παράταση της παρούσας μελέτης (TKT024EXT).

Μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε εβδομαδιαία idursulfase στην TKT024, η μέση μέγιστη βελτίωση στην απόσταση που διανύθηκε κατά τη διάρκεια έξι λεπτών παρουσιάστηκε το Μήνα 20 και η μέση εκατοστιαία προβλεπόμενη FVC ήταν μέγιστη το Μήνα 16.

Μεταξύ όλων των ασθενών, στατιστικά σημαντικές μέσες αυξήσεις από τη βασική γραμμή θεραπείας (βασική γραμμή TKT024 για TKT024 ασθενείς με idursulfase και βασική γραμμή Εβδομάδας 53 για TKT024 ασθενείς με εικονικό φάρμακο) παρατηρήθηκαν στην απόσταση που διανύθηκε 6MWT στην πλειονότητα των χρονικών διαστημάτων που εξετάστηκαν, με σημαντικές μέσες και εκατοστιαίες αυξήσεις να κυμαίνονται από 13,7 m έως 41,5 m (μέγιστο στον Μήνα 20) και από 6,4% έως 13,3% (μέγιστο στον Μήνα 24) αντίστοιχα. Στα περισσότερα από τα χρονικά διαστήματα που εξετάστηκαν, οι ασθενείς που ήταν από την αρχική TKT024 εβδομαδιαία ομάδα θεραπείας βελτίωσαν την απόσταση που διάνυσαν σε μεγαλύτερο βαθμό από τους ασθενείς στις άλλες 2 ομάδες θεραπείας.

Μεταξύ όλων των ασθενών, η μέση εκατοστιαία προβλεπόμενη FVC αυξήθηκε σημαντικά το Μήνα 16, αν και μέχρι το Μήνα 36, ήταν παρόμοια με τη βασική γραμμή. Οι ασθενείς με την πιο βαριά πνευμονική δυσλειτουργία στη βασική γραμμή (όπως μετρήθηκε από την εκατοστιαία προβλεπόμενη FVC) έτειναν να παρουσιάσουν τη μικρότερη βελτίωση.

Στατιστικά σημαντικές αυξήσεις από τη βασική γραμμή θεραπείας στον απόλυτο όγκο FVC παρατηρήθηκαν στις περισσότερες επισκέψεις για όλες τις ομάδες θεραπείας και για καθεμία από τις πρότερες TKT024 ομάδες θεραπείας. Οι μέσες αλλαγές κυμαίνονται από 0,07l έως 0,31l και το ποσοστό κυμαινόταν από 6,3% έως 25,5% (μέγιστο στο Μήνα 30). Οι μέσες και οι εκατοστιαίες

αλλαγές από τη βασική γραμμή θεραπείας ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα ασθενών από την TKT024 μελέτη οι οποίοι είχαν λάβει την εβδομαδιαία δοσολογία, σε όλα τα χρονικά διαστήματα.

Στην τελική επίσκεψή τους 21/31 ασθενείς στην TKT024 εβδομαδιαία ομάδα, 24/32 στην TKT024 EOW (κάθε δεύτερη εβδομάδα) ομάδα και 18/31 ασθενείς στην TKT024 ομάδα εικονικού φαρμάκου τελικά κανονικοποιημένα επίπεδα GAG ούρων που ήταν κάτω από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού. Οι αλλαγές στα επίπεδα GAG ούρων ήταν τα πρωϊμότερα σημεία κλινικής βελτίωσης με τη θεραπεία με idursulfase και οι μεγαλύτερες μειώσεις στα επίπεδα GAG ούρων παρατηρήθηκαν εντός των πρώτων 4 μηνών θεραπείας σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Οι αλλαγές από το Μήνα 4 έως το Μήνα 36 ήταν μικρές. Όσο μεγαλύτερα ήταν τα επίπεδα GAG ούρων στη βασική γραμμή, τόσο μεγαλύτερη ήταν η έκταση μειώσεων στις GAG ούρων με θεραπεία με idursulfase.

Οι μειώσεις στον ηπατικό και σπληνικό όγκο που παρατηρήθηκαν στη λήξη της μελέτης TKT024 (εβδομάδα 53) διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης παράτασης (TKT024EXT) σε όλους του ασθενείς ανεξάρτητα από την πρότερη θεραπεία που τους είχε δοθεί. Ο ηπατικός όγκος κανονικοποιήθηκε μέχρι το Μήνα 24 για το 73% (52 από τους 71) των ασθενών με ηπατομεγαλία στη βασική γραμμή. Επιπλέον, ο μέσος ηπατικός όγκος μειώθηκε σχεδόν σε μέγιστο βαθμό μέχρι το Μήνα 8 σε όλους του ασθενείς που είχαν λάβει πρότερη θεραπεία, και παρατηρήθηκε μικρή αύξηση το Μήνα 36. Οι μειώσεις στο μέσο ηπατικό όγκο παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από ηλικία, βαρύτητα της νόσου, κατάσταση αντισωμάτων IgG ή κατάσταση εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Ο σπληνικός όγκος κανονικοποιήθηκε μέχρι τους Μήνες 12 και 24 για το 9,7% των ασθενών στην TKT024 Εβδομαδιαία ομάδα με σπληνομεγαλία.

Ο μέσος δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI) παρέμεινε σταθερή επί 36 μήνες θεραπείας με idursulfase σε κάθε TKT024 ομάδα θεραπείας.

Σε μια post-hoc ανάλυση ανοσογονικότητας στις μελέτες TKT024 και TKT024EXT (βλ. παράγραφο 4.8), οι ασθενείς φάνηκε ότι είχαν είτε την παρανοηματική μετάλλαξη ή τη μη νοηματική μετάλλαξη / μετάλλαξη πλαισίου ανάγνωσης. Μετά από 105 εβδομάδες έκθεσης στο idursulfase, ούτε η κατάσταση αντισωμάτων ούτε ο γονότυπος επηρέασαν τις μειώσεις στο μέγεθος του ήπατος και του σπλήνα ή την απόσταση που διανύθηκε στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών ή μετρήσεις της βιαίως εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας. Οι ασθενείς που εξετάστηκαν θετικοί για αντισώματα παρουσίασαν μικρότερη μείωση στην αποβολή γλυκοζαμινογλυκανών στα ούρα σε σύγκριση με ασθενείς αρνητικούς για αντισώματα. Δεν έχουν τεκμηριωθεί οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις ανάπτυξης αντισωμάτων σε κλινικές εκβάσεις.

Μελέτη HGT-ELA-038

Αυτή ήταν μια ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους για εγχύσεις idursulfase σε άρρενες ασθενείς με σύνδρομο Hunter ηλικίας μεταξύ 16 μηνών και 7,5 ετών.

Η θεραπεία με το idursulfase κατέληξε σε έως 60% μείωση στην αποβολή γλυκοζαμινογλυκανών στα ούρα και σε μειώσεις στο μέγεθος του ήπατος και του σπλήνα: τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που βρέθηκαν στη μελέτη TKT024. Οι μειώσεις ήταν εμφανείς μέχρι την εβδομάδα 18 και διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 53. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν υψηλό τίτλο αντισωμάτων παρουσίασαν λιγότερη απόκριση στο idursulfase όπως αξιολογήθηκε από αποβολή γλυκοζαμινογλυκανών στα ούρα και από το μέγεθος του ήπατος και του σπλήνα.

Αναλύσεις γονοτύπων ασθενών στη μελέτη HGT-ELA-038

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες ομάδες: μετάλλαξη παρερμηνεύσιμη (13), πλήρους εξάλειψης/μεγάλης αναδιάταξης (8), και πλαισίου ανάγνωσης/θέσεων ματίσματος (5). Ένας ασθενής ήταν μη ταξινομημένος / μη ταξινομήσιμος.

Ο γονότυπος πλήρους εξάλειψης/μεγάλης αναδιάταξης συσχετίστηκε πιο συχνά με την ανάπτυξη υψηλού τίτλου αντισωμάτων και αντισωμάτων εξουδετέρωσης στο idursulfase και ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσει σιωπηλή απάντηση στο φαρμακευτικό προϊόν. Δεν ήταν δυνατόν, ωστόσο, να

προβλεφθεί με ακρίβεια η μεμονωμένη κλινική έκβαση βάσει της αντισωματικής απόκρισης ή του γονότυπου.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να καταδεικνύουν κάποιο όφελος στις νευρολογικές εκδηλώσεις της διαταραχής.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Idursulfase συλλαμβάνεται από μηχανισμούς μεσολαβούμενους από επιλεκτικούς υποδοχείς περιλαμβάνοντας δέσμευση σε υποδοχείς 6-φωσφορικής μαννόζης. Κατά την εσωτερίκευση από τα κύτταρα, εντοπίζεται εντός των κυτταρικών λυσοσωμάτων, περιορίζοντας ως εκ τούτου την κατανομή της πρωτεΐνης. Η αποδόμηση του idursulfase επιτυγχάνεται μέσω γενικά καλά κατανοητών μηχανισμών πρωτεϊνικής υδρόλυσης ώστε να παραχθούν μικρά πεπτίδια και αμινοξέα, συνεπώς η νεφρική και η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επιδράσει στην φαρμακοκινητική του idursulfase.

Οι φαρμακοκινητικές (PK) παράμετροι που μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης την εβδομάδα 1 των μελετών TKT024 (σχήμα 0,5 mg/kg εβδομαδιαίως) και HGT-ELA-038 εμφανίζονται στον πίνακα 3 και στον πίνακα 4 παρακάτω συναρτήσει της ηλικίας και του σωματικού βάρους, αντίστοιχα.

Πίνακας 3. Φαρμακοκινητικές παράμετροι την εβδομάδα 1 συναρτήσει της ηλικίας στις μελέτες TKT024 και HGT-ELA-038

| | Μελέτη | | | |
|---|-----------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| | HGT-ELA-038 | TKT024 | | |
| Ηλικία (έτη) | 1,4 έως 7,5 (n=27) | 5 έως 11 (n=11) | 12 έως 18 (n=8) | > 18 (n=9) |
| C _{max} (µg/mL) Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση (SD) | 1,3 ± 0,8 | 1,6 ± 0,7 | 1,4 ± 0,3 | 1,9 ± 0,5 |
| AUC _{0-∞} (min*µg/mL) Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση (SD) | 224,3 ± 76,9 | 238 ± 103,7 | 196 ± 40,5 | 262 ± 74,5 |
| CL (mL/min/kg) Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση (SD) | 2,4 ± 0,7 | 2,7 ± 1,3 | 2,8 ± 0,7 | 2,2 ± 0,7 |
| V _{ss} (mL/kg) Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση (SD) | 394 ± 423 | 217 ± 109 | 184 ± 38 | 169 ± 32 |

Οι ασθενείς στις μελέτες TKT024 και HGT-ELA-038 στρωματοποιήθηκαν επίσης σε πέντε κατηγορίες βάρους, όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας 4. Φαρμακοκινητικές παράμετροι την εβδομάδα 1 συναρτήσει του σωματικού βάρους στις μελέτες TKT024 και HGT-ELA-038

| Βάρος (kg) | <20 (n=17) | ≥ 20 και < 30 (n=18) | ≥ 30 και < 40 (n=9) | ≥ 40 και < 50 (n=5) | ≥ 50 (n=6) |
|--|---------------|-------------------------|------------------------|------------------------|---------------|
| C _{max} (μg/mL) Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση (SD) | 1,2 ± 0,3 | 1,5 ± 1,0 | 1,7 ± 0,4 | 1,7 ± 0,7 | 1,7 ± 0,7 |
| AUC _{0-∞} (min*μg/mL) | 206,2 ± 33,9 | 234,3 ± 103,0 | 231,1 ± 681,0 | 260,2 ± 113,8 | 251,3 ± 86,2 |
| CL (mL/min/kg) Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση (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 |

Υψηλότερος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}) παρατηρήθηκε στις ομάδες του χαμηλότερου βάρους.

Συνολικά, δεν υπήρξε εμφανής τάση ούτε στη συστηματική έκθεση ούτε στο ρυθμό κάθαρσης του idursulfase σχετικά είτε με την ηλικία είτε με το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ δόσεων, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη και στη γονιμότητας άρρενος.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση του idursulfase στο μητρικό γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 20
Χλωριούχο νάτριο
Διβασικό φωσφορικό νάτριο επταϋδρικό
Μονοβασικό φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Η χημική και η φυσική σταθερότητα εν χρήσει έχει καταδειχτεί για 8 ώρες στους 25°C.

Μετά την αραιώση

Από άποψη μικροβιολογικής ασφάλειας, το αραιωμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά την περίοδο χρήσης χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες στους 2 έως 8°C C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο των 5 ml (γυαλί τύπου I) που σφραγίζεται από ένα ελαστικό πώμα εισχώρησης (από βουτύλιο επικαλυμμένο με φθορο-ρητίνη), ένα μονοκόμματο αλουμινένιο κάλυμμα και αποσπώμενο καπάκι. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Συσκευασίες των 1, 4, και 10 φιαλιδίων. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φιαλίδιο Elaprase προορίζεται για μία μόνο χρήση και περιέχει 6 mg idursulfase σε 3 ml διαλύματος. Το Elaprase είναι για ενδοφλέβια έγχυση και πρέπει να αραιώνεται σε διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου συγκέντρωσης 9 mg/ml (0.9%) πριν από τη χρήση. Συνιστάται να χορηγείται ο συνολικός όγκος της έγχυσης χρησιμοποιώντας ένα φίλτρο γραμμής 0,2 μm. Το Elaprase δεν πρέπει να εγχέεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο σωλήνα έγχυσης.

- Ο αριθμός των φιαλιδίων που θα αραιωθούν θα πρέπει να καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος κάθε ασθενούς και τη συνιστώμενη δόση των 0,5 mg/kg.
- Το διάλυμα στα φιαλίδια δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι αποχρωματισμένο ή υπάρχει σωματιδιακό υλικό. Το διάλυμα δεν θα πρέπει να αναταράσσεται.
- Ο υπολογισμένος όγκος του Elaprase θα πρέπει να αποσύρεται από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων.
- Ο συνολικός όγκος Elaprase που απαιτείται θα πρέπει να αραιώνεται σε 100 ml του διαλύματος προς έγχυση χλωριούχου νατρίου συγκέντρωσης 9 mg/ml (0.9%). Επιδείξτε προσοχή ώστε να εξασφαλίσετε τη στεριότητα των διαλυμάτων που προετοιμάζετε, δεδομένου ότι το Elaprase δεν περιέχει κάποιο συντηρητικό ή βακτηριοστατικό παράγοντα. Ακολουθήστε ασηπτική τεχνική. Από τη στιγμή που θα αραιωθεί, το διάλυμα θα πρέπει να αναδευτεί ελαφρώς, δίχως, ωστόσο, να αναταραχτεί έντονα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/365/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Ιανουαρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Σεπτεμβρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Shire (TK3)
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
Η.Π.Α.

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
Η.Π.Α.

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-

κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

| Περιγραφή | Αναμενόμενη ημερομηνία |
|--|-------------------------------|
| Ειδική υποχρέωση 1 - Επιθεώρηση έκβασης συνδρόμου Hunter (HOS): διαθέσιμα δεδομένα και ενημερώσεις θα παρέχονται με τις Ετήσιες Επανεκτιμήσεις. | 31 Μαρτίου κάθε χρόνο |
| Ειδική υποχρέωση 4 – Να υποβληθούν τα δεδομένα που σχετίζονται με την ανοσογονικότητα έπειτα από επανέκθεση στο idursulfase στις Ετήσιες Επανεκτιμήσεις. | 31 Μαρτίου κάθε χρόνο |
| Ειδική υποχρέωση 5 – Να αξιολογηθούν τα ακόλουθα μακροπρόθεσμα κλινικά τελικά σημεία κυρίως μέσω της επιθεώρησης έκβασης συνδρόμου Hunter. Τα δεδομένα αυτά θα επαναξιολογούνται ετησίως και τα αποτελέσματα θα αναφέρονται και θα συζητούνται στις Ετήσιες Επανεκτιμήσεις. - Εκτίμηση της μακροπρόθεσμης πνευμονικής νοσηρότητας (π.χ. συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων, κατάσταση πνευμονικής λειτουργίας) και θνησιμότητα - Εκτίμηση της μακροπρόθεσμης καρδιαγγειακής νοσηρότητας (π.χ. συχνότητα εμφάνισης συμβάντων, και δεδομένα ηγωκαρδιογραφίας, εφόσον υπάρχουν διαθέσιμα) και θνησιμότητα - Εκτίμηση των μορφών μακροπρόθεσμης απέκκρισης γλυκοζαμινογλυκανών στα ούρα - Εκτίμηση των μακροπρόθεσμων επιπέδων αντισωμάτων, των ισοτύπων και της συσχέτισης με άλλες θεραπευτικές παραμέτρους | 31 Μαρτίου κάθε χρόνο |

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Elaprased 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
idursulfase

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6 mg idursulfase. Κάθε ml περιέχει 2 mg idursulfase

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Πολυσορβικό 20
Χλωριούχο νάτριο
Διβασικό φωσφορικό νάτριο επταϋδρικό
Μονοβασικό φωσφορικό νάτριο μονοϋδρικό
Ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
3 ml
4 x 3 ml
10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Elaprase 2 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
idursulfase
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6 mg/3 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Elaprase 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση idursulfase

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Elaprase και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Elaprase
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Elaprase
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Elaprase
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Elaprase και ποια είναι η χρήση του

Το Elaprase χρησιμοποιείται ως θεραπεία υποκατάστασης ενζύμων για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Hunter (Βλεννοπολυσακχαρίδωση II) σε παιδιά και ενήλικες όταν το επίπεδο του ενζύμου 2-σουλφατάσης ιδουρονικού στο σώμα είναι χαμηλότερο από το φυσιολογικό, βοηθώντας να βελτιωθούν τα συμπτώματα της νόσου. Εάν πάσχετε από το σύνδρομο Hunter ένας υδατάνθρακας, που ονομάζεται γλυκοζαμινογλυκάνη ο οποίος φυσιολογικά διασπάται από το σώμα σας, δεν διασπάται και συσσωρεύεται αργά σε διάφορα κύτταρα στο σώμα σας. Αυτό προκαλεί τα κύτταρα να λειτουργούν μη φυσιολογικά επομένως προκαλώντας προβλήματα για διάφορα όργανα στο σώμα σας που μπορούν να οδηγήσουν σε καταστροφή ιστών και οργανική δυσλειτουργία και ανεπάρκεια. Τα τυπικά όργανα όπου η γλυκοζαμινογλυκάνη συσσωρεύεται είναι ο σπλήνας, το ήπαρ, οι πνεύμονες, η καρδιά και ο συνδετικός ιστός. Σε ορισμένους ασθενείς η γλυκοζαμινογλυκάνη συσσωρεύεται επίσης στον εγκέφαλο. Το Elaprase περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται idursulfase η οποία λειτουργεί δρώντας ως υποκατάστατο για το ένζυμο που είναι σε χαμηλό επίπεδο, επομένως διασπώντας αυτόν τον υδατάνθρακα σε προσβεβλημένα κύτταρα.

Η θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης συνήθως χορηγείται ως μακροπρόθεσμη θεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Elaprase

Μην χρησιμοποιήσετε το Elaprase:

- εάν έχετε παρουσιάσει βαριές ή δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις αλλεργικού τύπου στο idursulfase ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) και αυτές δεν μπορούν να ελεγχθούν με κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Εάν σας χορηγείται Elaprase ενδέχεται να σας παρουσιαστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια ή έπειτα από μια έγχυση (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, πυρετός, κεφαλαλγία, αυξημένη αρτηριακή πίεση και έξαψη (ερυθρότητα). Τις περισσότερες φορές μπορείτε να εξακολουθήσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο ακόμη και παρουσία αυτών των συμπτωμάτων. Εάν παρουσιάσετε κάποια αλλεργική ανεπιθύμητη ενέργεια έπειτα από χορήγηση αυτού του φαρμάκου, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας. Μπορούν να σας δοθούν επιπλέον φάρμακα όπως αντισταμινικά και κορτικοστεροειδή για να αντιμετωπίσουν ή να βοηθήσουν στην πρόληψη των αντιδράσεων αλλεργικού τύπου.

Εάν παρουσιαστούν βαριές αλλεργικές αντιδράσεις, ο γιατρός σας θα σταματήσει αμέσως την έγχυση, και θα ξεκινήσει να σας χορηγεί κατάλληλη θεραπεία. Ίσως χρειαστεί να μείνετε στο νοσοκομείο.

Η φύση του γονοτύπου σας (μια γενετική σύνθεση όλων των ενεργών γονιδίων στα ανθρώπινα κύτταρα, που καθορίζει τα ειδικά, μεμονωμένα χαρακτηριστικά κάποιου ατόμου) μπορεί να επηρεάσει τη θεραπευτική σας απόκριση σε αυτό το φάρμακο, καθώς και τον κίνδυνο που διατρέχετε για την ανάπτυξη αντισωμάτων και ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να αναπτυχθούν τα αποκαλούμενα «αντισώματα εξουδετέρωσης», τα οποία ενδέχεται να μειώσουν τη δράση του Elaprase και την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία. Δεν έχουν τεκμηριωθεί οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις ανάπτυξης αντισωμάτων στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Παρακαλείσθε να συμβουλευέστε τον γιατρό σας για επιπρόσθετες πληροφορίες.

Άλλα φάρμακα και Elaprase

Δεν υπάρχει γνωστή αλληλεπίδραση αυτού του φαρμάκου με άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Elaprase περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,482 mmol νατρίου (ή 11,1 mg) ανά φιαλίδιο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Elaprase

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Αυτό το φάρμακο θα σας δοθεί υπό την επίβλεψη ενός γιατρού ή νοσηλεύτη που είναι πεπειραμένος στη θεραπεία του συνδρόμου Hunter ή άλλων κληρονομικών μεταβολικών διαταραχών.

Η συνιστώμενη δόση είναι μια έγχυση 0,5 mg (μισό χιλιοστόγραμμα) για κάθε κιλό σωματικού βάρους σας.

Το Elaprase πρέπει να αραιώνεται σε διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) πριν από τη χρήση. Μετά την αραιώση αυτό το φάρμακο σας δίνεται μέσω μιας φλέβας (στάγδην χορήγηση). Η έγχυση θα έχει φυσιολογικά διάρκεια από 1 έως 3 ώρες και θα γίνεται κάθε εβδομάδα.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η συνιστώμενη δοσολογία σε παιδιά και εφήβους είναι η ίδια με εκείνη των ενηλίκων.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Elaprase από την κανονική

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με αυτό το φάρμακο.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Elaprase

Εάν παραλείψετε μια έγχυση Elaprase, παρακαλείστε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσηλεύτη σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες και σχετίζονται με την έγχυση, ωστόσο ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να είναι σοβαρές. Με το χρόνο ο αριθμός αυτών των σχετιζόμενων με την έγχυση ενεργειών μειώνεται.

Εάν έχετε αναπνευστικά προβλήματα, με ή χωρίς κυανωπό δέρμα, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας και ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) είναι:

- Κεφαλαλγία
- Έξαψη (ερυθρότητα)
- Δύσπνοια, συριγμός
- Κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, συχνές κενώσεις ή/και χαλαρά κόπρανα
- Θωρακικό άλγος
- Κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός, ερυθρότητα του δέρματος

- Πυρετός
- Αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση (βλ. παράγραφο με τίτλο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) είναι:

- Ζάλη, τρόμος
- Ταχυκαρδία, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, κυανωπό δέρμα
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη αρτηριακή πίεση
- Δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, χαμηλά επίπεδα οξυγόνου του αίμα σας
- Διογκωμένη γλώσσα, δυσπεψία
- Αρθραλγία
- Οίδημα στη θέση της έγχυσης, οίδημα στα άκρα, οίδημα προσώπου

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα) είναι:

- Επιταχυνόμενη αναπνοή

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες η συχνότητα είναι μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) είναι:

- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Elaprase

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

Μην καταψύχετε.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι υπάρχει αποχρωματισμός ή παρουσία ξένων σωματιδίων.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Elaprase

Η δραστική ουσία είναι το idursulfase, που αποτελεί μια μορφή του ανθρώπινου ενζύμου 2-σουλφατάση ιδουρονικού. Το Idursulfase παράγεται σε μια ανθρώπινη κυτταρική σειρά μέσω τεχνολογίας γενετικής μηχανικής (περιλαμβάνει την εισαγωγή γενετικών πληροφοριών μέσα σε ανθρώπινα κύτταρα στο εργαστήριο, τα οποία στη συνέχεια θα παραγάγουν το επιθυμητό προϊόν).

Κάθε φιαλίδιο Elaprase περιέχει 6 mg idursulfase. Κάθε ml περιέχει 2 mg idursulfase.

Τα άλλα συστατικά είναι Πολυσορβικό 20, χλωριούχο νάτριο, διβασικό φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό, μονοβασικό φωσφορικό νάτριο, μονοϋδρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Elaprase και περιεχόμενο της συσκευασίας

Αυτό το φάρμακο είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο ως διαφανές έως ελαφρώς ιριδίζων, άχρωμο διάλυμα.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Elaprase διατίθεται σε συσκευασίες των 1, 4 και 10 φιαλιδίων ανά κουτί. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Σουηδία
Τηλ: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Παραγωγός

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων» Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα ενημερώνεται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης

1. Υπολογίστε τη συνολική δόση που θα χορηγηθεί και τον αριθμό των φιαλιδίων Elaprase που θα χρειαστείτε.
2. Αραιώστε το συνολικό όγκο του πυκνού διαλύματος Elaprase που χρειάζεστε σε 100 ml διαλύματος προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Συνιστάται να χορηγείται ο συνολικός όγκος της έγχυσης χρησιμοποιώντας ένα φίλτρο γραμμής 0,2 μm. Επιδείξτε προσοχή ώστε να εξασφαλίσετε τη στειρότητα των διαλυμάτων που προετοιμάζετε, δεδομένου ότι το Elaprase δεν περιέχει κάποιο συντηρητικό ή βακτηριοστατικό παράγοντα. Ακολουθήστε ασηπτική τεχνική. Από τη στιγμή που θα αραιωθεί, το διάλυμα θα πρέπει να αναδευτεί ελαφρώς, δίχως, ωστόσο, να αναταραχτεί έντονα.
3. Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό ή αποχρωματισμό. Μην αναταράσσετε.
4. Συνιστάται η χορήγηση να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν. Η χημική και η φυσική σταθερότητα εν χρήσει του αραιωμένου διαλύματος έχει καταδειχτεί για 8 ώρες σε θερμοκρασία 25°C.
5. Μην εγχύετε το Elaprase στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή παράλληλα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.
6. Για μία χρήση μόνο. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.