

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики».

До Реєстраційного посвідчення

№ UA/17534/02/від 20.08.2019 № 1835

B. PACKAGE LEAFLET

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики».

Package leaflet: Information for the user

До Реєстраційного посвідчення
№ _____ від _____ р.

Elaprase 2 mg/ml concentrate for solution for infusion
idursulfase

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

What is in this leaflet:

1. What Elaprase is and what it is used for
2. What you need to know before you use Elaprase
3. How to use Elaprase
4. Possible side effects
5. How to store Elaprase
6. Contents of the pack and other information

1. What Elaprase is and what it is used for

Elaprase is used as enzyme replacement therapy to treat children and adults with Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II) when the level of the enzyme iduronate-2-sulfatase in the body is lower than normal, helping improve the symptoms of the disease. If you suffer from Hunter syndrome, a carbohydrate called glycosaminoglycan which is normally broken down by your body, is not broken down and slowly accumulates in various organs in your body. This causes cells to function abnormally, thereby causing problems for various organs in your body which can lead to tissue destruction and organ malfunction and failure. Typical organs where glycosaminoglycan accumulates are spleen, liver, lungs, heart, and connective tissue. In some patients glycosaminoglycan accumulates also in the brain. Elaprase contains an active substance called idursulfase which works by acting as a replacement for the enzyme that is at a low level, thereby breaking down this carbohydrate in affected cells.

Enzyme replacement therapy is usually administered as a long-term treatment.

2. What you need to know before you use Elaprase

Do not use Elaprase:

If you have experienced severe or potentially life-threatening allergic-type reactions to idursulfase or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6) and these cannot be controlled by appropriate medical treatment.



Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before using this medicine.

If you are treated with Elaprase you may experience side effects during or following an infusion (see section 4 Possible side effects). The most common symptoms are itching, rash, hives, fever, headache, increased blood pressure, and flushing (redness). Most of the time you can still be given this medicine even if these symptoms occur. If you experience an allergic side effect following administration of this medicine, you should contact your doctor immediately. You may be given additional medicines such as antihistamines and corticosteroids to treat or help prevent allergic-type reactions.

If severe allergic reactions occur, your doctor will stop the infusion immediately, and start giving you suitable treatment. You may need to stay in hospital.

The nature of your genotype (a genetic make up of all active genes in human cells, which determines one's specific, individual characteristics) may influence your therapeutic response to this medicine, as well as your risk of developing antibodies and infusion-related side effects. In individual cases, so-called 'neutralising antibodies' may develop, which may diminish activity of Elaprase and your response to treatment. The longer term effects of antibody development on response to treatment have not been established. Please consult your doctor for additional information.

Other medicines and Elaprase

There is no known interaction of this medicine with other medicines.

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines

This medicine has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

Elaprase contains sodium

This medicine contains 0.482 mmol sodium (or 11.1 mg) per vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

3. How to use Elaprase

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

This medicine will be given to you under the supervision of a doctor or nurse who is knowledgeable in the treatment of Hunter syndrome or other inherited metabolic disorders.

The recommended dose is an infusion of 0.5 mg (half a milligram) for every kg you weigh

Elaprase has to be diluted in sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion before use. After dilution this medicine is given through a vein (drip feed). The infusion will normally last for 1 to 3 hours and will be given every week.



Use in children and adolescents

The recommended dosage in children and adolescents is the same as in adults.

If you use more Elaprase than you should

There is no experience with overdoses of this medicine.

If you forget to use Elaprase

If you have missed an Elaprase infusion, please contact your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Most side effects are mild to moderate and associated with the infusion, however some side effects may be serious. Over time the number of these infusion-associated reactions decreases.

If you have problems breathing, with or without bluish skin, tell your doctor straight away and seek immediate medical assistance.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people) are:

- Headache
- Flushing (redness)
- Shortness of breath, wheezing
- Abdominal pain, nausea, vomiting, frequent and/or loose stools
- Chest pain
- Hives, rash, itching, redness of the skin
- Fever
- Infusion-related reaction (see section entitled “Warnings and precautions”)

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people) are:

- Dizziness, tremor
- Rapid heartbeat, irregular heartbeat, bluish skin
- Increased blood pressure, decreased blood pressure
- Difficulty breathing, cough, low oxygen levels in your blood
- Swollen tongue, indigestion
- Pain in the joints
- Infusion-site swelling, swelling of the extremities, facial swelling

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people) are:

- Quickened breathing

Side effects for which frequency is not known (cannot be estimated from available data) are:

- Serious allergic reactions

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via **the national reporting**



system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Elapraxe

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C)

Do not freeze

Do not use this medicine if you notice that there is discolouration or presence of foreign particles.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Elapraxe contains

The active substance is idursulfase, which is a form of the human enzyme iduronate-2-sulfatase. Idursulfase is produced in a human cell line by genetic engineering technology (it involves the introduction of genetic information into human cells in the lab, which will then produce the desired product).

Each vial of Elapraxe contains 6 mg of idursulfase. Each ml contains 2 mg of idursulfase.

The other ingredients are Polysorbate 20, sodium chloride, dibasic sodium phosphate, heptahydrate, monobasic sodium phosphate, monohydrate and water for injections.

What Elapraxe looks like and contents of the pack

This medicine is a concentrate for solution for infusion. It is supplied in a glass vial as a clear to slightly opalescent, colourless solution.

Each vial contains 3 ml of concentrate for solution for infusion.

Elapraxe is supplied in pack sizes of 1, 4 and 10 vials per carton. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

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



Manufacturer

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

This leaflet was last revised in

This medicine has been authorised under “exceptional circumstances”. This means that because of the rarity of this disease it has been impossible to get complete information on this medicine.

The European Medicines Agency will review any new information on the medicine every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu>. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for use, handling and disposal

1. Calculate the total dose to be administered and number of Elaprase vials needed.
2. Dilute the total volume of Elaprase concentrate for solution for infusion required in 100 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion . It is recommended to deliver the total volume of the infusion using a 0.2 µm in line filter. Care must be taken to ensure the sterility of the prepared solutions since Elaprase does not contain any preservative or bacteriostatic agent; aseptic technique must be observed. Once diluted, the solution should be mixed gently, but not shaken.
3. The solution should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Do not shake.
4. It is recommended that administration is started as soon as possible. The chemical and physical stability of the diluted solution has been demonstrated for 8 hours at 25°C.
5. Do not infuse Elaprase concomitantly in the same intravenous line with other medicinal products.
6. For single use only. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.



Якщо Ви пропустили інфузію Елапази, буд ласка, зв'яжіться з Вашим лікарем.
Якщо у Вас є будь-які подальші запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до Вашого лікаря або медсестри.

4. Можливі побічні реакції

Як і будь-який лікарський засіб, цей препарат може викликати побічні реакції, які, однак, спостерігаються не у всіх пацієнтів.

Більшість побічних реакцій легкі або помірні за ступенем тяжкості, та є інфузійними, однак, деякі з них можуть бути серйозними. З часом кількість пов'язаних з інфузією реакцій зменшується.

Якщо у Вас є проблеми з диханням з або без ціанозу, негайно повідомте Вашого лікаря і негайно зверніться за медичною допомогою.

Дуже частими побічними реакціями (можуть виникнути більш ніж у 1 з 10 пацієнтів) є:

- головний біль;
- припливи крові до обличчя (почервоніння);
- задишка, свистяче дихання;
- біль у животі, нудота, блювання, розлад шлунку, часті і/або рідкі випорожнення;
- біль у грудях;
- кропив'янка, висип, свербіж, почервоніння шкіри
- лихоманка;
- реакції, пов'язані з інфузіями (див. Розділ «Особливості застосування і запобіжні заходи»).

Частими побічними реакціями (можуть виникнути у 1 з 10 пацієнтів) є:

- запаморочення, тремор;
- тахікардія, аритмія, ціаноз;
- підвищений артеріальний тиск, знижений артеріальний тиск;
- ускладнення дихання, кашель, низький рівень кисню в крові;
- набряк язика, розлад шлунку;
- артралгія;
- набряк у місці проведення інфузії, набряк кінцівок, набряк обличчя.

Нечастими побічними реакціями (можуть виникнути у 1 з 100 пацієнтів) є:

- прискорене дихання.

Побічними реакціями, частота яких невідома (частоту не можна розрахувати за наявними даними) є:

- серйозні алергічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у Вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до Вашого лікаря, фармацевта або до медсестри. Це включає будь-які можливі побічні реакції, не зазначені в цьому листку-вкладиші. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо через національну систему звітності (див. нижче). Повідомляючи про побічні реакції, Ви можете допомогти надати більше інформації щодо безпеки цього препарату.

Сполучене Королівство

Схема жовтої карти

Вебсайт: <http://www.mhra.gov.uk/yellowcard> або знайдіть Жовту карту Агентства з контролю за якістю лікарських засобів на Google Play або Apple App Store.

Ірландія



Фармаконагляд ірландської ради з лікарських засобів
 Ерлсфорт Террас (Earlsfort Terrace)
 IRL - Дублін 2
 Тел.: +353 1 6764971
 Факс: +353 1 6762517
 Вебсайт: www.hpra.ie
 e-mail: medsafety@hpra.ie

5. Як зберігати Елапразу

Зберігайте у недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Дата закінчення терміну придатності відноситься до останнього дня місяця, зазначеного на упаковці.

Зберігати в холодильнику при температурі 2°C – 8°C.

Не заморозувати.

Не застосовуйте цей препарат, якщо Ви помітили зміну кольору або присутність сторонніх часток.

Не скидайте будь-які ліки у каналізаційні стоки і не викидайте їх разом з побутовими відходами. Запитайте фармацевта, як утилізувати ліки, які Ви більше не застосовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Елапраза

Діючою речовиною є ідурсульфаза, яка є формою людського ферменту ідуронат-2-сульфатази. Ідурсульфаза отримана на лінії клітин людини за допомогою технологій генної інженерії (вона включає лабораторне внесення генетичної інформації у людські клітини, які потім будуть виробляти необхідний фермент).

Кожен флакон Елапрази містить 6 мг ідурсульфази.

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 2 мг ідурсульфази.

Допоміжні речовини – полісорбат 20, натрію хлорид, натрію гідрофосфату гептагідрат, натрію дигідрофосфату моногідрат, вода для ін'єкцій.

Як виглядає Елапраза та вміст упаковки

Цей лікарський засіб є концентратом для розчину для інфузій, що являє собою прозору або злегка опалесцентну безбарвну рідину у скляних флаконах.

Кожен флакон містить 3 мл концентрату для розчину для інфузій.

Елапраза може бути розфасована по 1, 4 та 10 флаконів в картонних коробках. У продажу можуть бути не всі розміри упаковок.

Власник реєстраційного посвідчення

Шайер Хьюмен Дженетик Терапіс АБ (Shire Human Genetic Therapies AB)

Васагатан 7

111 20 Стокгольм

Швеція

Тел.: +44(0)1256 894 959

E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Vasagatan 7

111 20 Stockholm

Sweden

Tel.: +44(0)1256 894 959

E-mail: medinfoEMEA@shire.com



Виробник

Шайер Фармасьютикалз Айленд Лтд (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited)
Блок 2 та 3, Майзен Плаза,
вул. Лоуер Беггот 50-58,
Дублін 2, Ірландія

Block 2 & 3, Miesian Plaza,
50-58 Baggot Street Lower,
Dublin 2, Ireland

Дата останнього перегляду цього листка-вкладиша –

Цей препарат зареєстрований за процедурою "виняткові обставини". Це означає, що через рідкість хвороби було неможливо отримати повну інформацію проданий лікарський засіб. Європейська агенція з лікарських засобів щороку розглядатиме будь-яку нову інформацію, яка стосується препарата, і оновлювати даний листок-вкладиш у міру необхідності.

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей препарат доступна на веб-сайті Європейської агенції з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>. Є також посилання на інші веб-сайти щодо рідкісних захворювань та їх лікування.

Цей листок-вкладиш доступний на всіх мовах ЄС/ЄЗ на сайті Європейської агенції з лікарських засобів.

Наступна інформація призначена лише для медичних працівників:

Інструкція із застосування, розведення і утилізації

1. Розрахувати загальну дозу, що повинна бути введена і кількість флаконів з Елапазоу.
2. Розвести загальний обсяг Елапази, концентрату для приготування розчину для інфузій, який необхідно ввести, у 100 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для інфузій. Рекомендується вводити загальний об'єм інфузії, використовуючи лінійний фільтр з діаметром пор 0,2 мкм. Необхідно дотримуватися обережності для забезпечення стерильності приготованих розчинів, оскільки Елапаза не містить консервантів або бактеріостатичного агенту; необхідно дотримуватися асептики. Одразу після розведення розчин обережно перемішують, але не струшують.
3. Перед застосуванням цей розчин потрібно візуально перевірити щодо наявності твердих часток та змін кольору. Не струшувати.
4. Рекомендується починати введення якнайшвидше після розведення. Хімічна і фізична стабільність розведеного розчину продемонстрована протягом 8 годин при 25°C.
5. Не слід вводити Елапазу одночасно з іншими лікарськими засобами в тій же інфузійній трубці.
6. Лише для одноразового використання. Невикористаний лікарський засіб слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.



UA/17554/02/02
big 20.08.2019 № 1835

177

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS



Patients with this genotype have a higher probability of developing infusion-related adverse events and tend to show a muted response as assessed by decrease in urinary output of glycosaminoglycans, liver size and spleen volume compared to patients with the missense genotype. Management of patients must be decided on an individual basis (see section 4.8).

Sodium

This medicinal product contains 0.482 mmol sodium (or 11.1 mg) per vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal medicinal product interaction studies have been conducted with idursulfase.

Based on its metabolism in cellular lysosomes, idursulfase would not be a candidate for cytochrome P450 mediated interactions.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data or limited amount of data from the use of idursulfase in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of idursulfase during pregnancy.

Breast-feeding

It is not known whether idursulfase is excreted in human breast milk. Available data in animals have shown excretion of idursulfase in milk (see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from idursulfase therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No effects on male fertility were seen in reproductive studies in male rats.

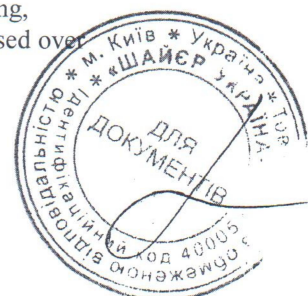
4.7 Effects on ability to drive and use machines

Idursulfase has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Adverse reactions that were reported for the 32 patients treated with 0.5 mg/kg idursulfase weekly in the TKT024 phase II/III 52-week placebo-controlled study were almost all mild to moderate in severity. The most common were infusion-related reactions, 202 of which were reported in 22 out of 32 patients following administration of a total of 1580 infusions. In the placebo treatment group 128 infusion-related reactions were reported in 21 out of 32 patients following administration of a total of 1612 infusions. Since more than one infusion-related reaction may have occurred during any single infusion, the above numbers are likely to overestimate the true incidence of infusion reactions. Related reactions in the placebo group were similar in nature and severity to those in the treated group. The most common of these infusion-related reactions included cutaneous reactions (rash, pruritus, urticaria, and erythema), pyrexia, flushing, wheezing, dyspnoea, headache, vomiting, abdominal pain, nausea, and chest pain. The frequency of infusion-related reactions decreased over time with continued treatment.



Tabulated list of adverse reactions

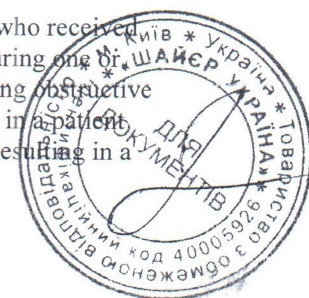
Adverse reactions are listed in table 1 with information presented by system organ class and frequency. Frequency is given as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) or uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). The occurrence of an adverse reaction in a single patient is defined as common in view of the number of patients treated. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Adverse reactions only reported during the post marketing period are also included in the table with a frequency “not known” (cannot be estimated from the available data)

Table 1: Adverse reactions from clinical trials and post-marketing experience in patients treated with Elaprase.

System organ class	Adverse reaction (preferred term)			
	Very common	Common	Uncommon	Not known
Immune system disorders				
				Anaphylactoid/ anaphylactic reaction
Nervous system disorders				
	Headache	Dizziness, tremor		
Cardiac disorders				
		Cyanosis, arrhythmia, tachycardia		
Vascular disorders				
	Flushing	Hypertension, Hypotension		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
	Wheezing, dyspnoea	Hypoxia, bronchospasm, cough	Tachypnoea	
Gastrointestinal disorders				
	Abdominal pain, nausea, diarrhoea, vomiting	Swollen tongue, dyspepsia		
Skin and subcutaneous tissue disorders				
	Urticaria, rash, pruritus, erythema			
Musculoskeletal and connective disorders				
		Arthralgia		
General disorders and administration site conditions				
	Pyrexia, chest pain	Infusion-site swelling, face oedema, oedema peripheral		
Injury, poisoning and procedural complications				
	Infusion-related reaction			

Description of selected adverse reactions

Across clinical studies, serious adverse reactions were reported in a total of 5 patients who received 0.5 mg/kg weekly or every other week. Four patients experienced a hypoxic episode during one or several infusions, which necessitated oxygen therapy in 3 patients with severe underlying obstructive airway disease (2 with a pre-existing tracheostomy). The most severe episode occurred in a patient with a febrile respiratory illness and was associated with hypoxia during the infusion, resulting in a



short seizure. In the fourth patient, who had less severe underlying disease, spontaneous resolution occurred shortly after the infusion was interrupted. These events did not recur with subsequent infusions using a slower infusion rate and administration of pre-infusion medicinal products, usually low-dose steroids, antihistamine, and beta-agonist nebulisation. The fifth patient, who had pre-existing cardiopathy, was diagnosed with ventricular premature complexes and pulmonary embolism during the study.

There have been post-marketing reports of anaphylactoid/anaphylactic reactions (see section 4.4).

Patients with complete deletion/large rearrangement genotype have a higher probability of developing infusion related adverse events (see section 4.4).

Immunogenicity

Across 4 clinical studies (TKT008, TKT018, TKT024 and TKT024EXT), 53/107 patients (50%) developed anti-idursulfase IgG antibodies at some point. The overall neutralizing antibody rate was 26/107 patients (24%).

In the post-hoc immunogenicity analysis of data from TKT024/024EXT studies, 51% (32/63) patients treated with 0.5mg/kg weekly idursulfase had at least 1 blood sample that tested positive for anti-idursulfase antibodies, and 37 % (23/63) tested positive for antibodies on at least 3 consecutive study visits. Twenty-one percent (13/63) tested positive for neutralizing antibodies at least once and 13 % (8/63) tested positive for neutralizing antibodies on at least 3 consecutive study visits.

Clinical study HGT-ELA-038 evaluated immunogenicity in children 16 months to 7.5 years of age. During the 53-week study, 67.9% (19 of 28) of patients had at least one blood sample that tested positive for anti-idursulfase antibodies, and 57.1% (16 of 28) tested positive for antibodies on at least three consecutive study visits. Fifty-four percent of patients tested positive for neutralizing antibodies at least once and half of the patients tested positive for neutralizing antibodies on at least three consecutive study visits.

All patients with the complete deletion/large rearrangement genotype developed antibodies, and the majority of them (7/8) also tested positive for neutralizing antibodies on at least 3 consecutive occasions. All patients with the frameshift/splice site mutation genotype developed antibodies and 4/6 also tested positive for neutralizing antibodies on at least 3 consecutive study visits. Antibody-negative patients were found exclusively in the missense mutation genotype group (see sections 4.4 and 5.1)

Paediatric population

Adverse reactions reported in the paediatric population were, in general, similar to those reported in adults.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no experience with overdoses of Elaprase.



5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products – enzymes, ATC code: A16AB09.

Mechanism of action

Hunter syndrome is an X-linked disease caused by insufficient levels of the lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase. Iduronate-2-sulfatase functions to catabolize the glycosaminoglycans (GAG) dermatan sulfate and heparan sulfate by cleavage of oligosaccharide-linked sulfate moieties. Due to the missing or defective iduronate-2-sulfatase enzyme in patients with Hunter syndrome, glycosaminoglycans progressively accumulate in the cells, leading to cellular engorgement, organomegaly, tissue destruction, and organ system dysfunction.

Idursulfase is a purified form of the lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase, produced in a human cell line providing a human glycosylation profile, which is analogous to the naturally occurring enzyme. Idursulfase is secreted as a 525 amino acid glycoprotein and contains 8 N-linked glycosylation sites that are occupied by complex, hybrid, and high-mannose type oligosaccharide chains. Idursulfase has a molecular weight of approximately 76 kD.

Treatment of Hunter syndrome patients with intravenous idursulfase provides exogenous enzyme for uptake into cellular lysosomes. Mannose-6-phosphate (M6P) residues on the oligosaccharide chains allow specific binding of the enzyme to the M6P receptors on the cell surface, leading to cellular internalization of the enzyme, targeting to intracellular lysosomes and subsequent catabolism of accumulated GAG.

Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of Elaprase has been shown in three clinical studies: two randomised, placebo-controlled clinical studies (TKT008 and TKT024) in adults and children above the age of 5 years and one open-label, safety study (HGT-ELA-038) in children between the age of 16 months and 7.5 years.

A total of 108 male Hunter syndrome patients with a broad spectrum of symptoms were enrolled in the two randomized, placebo-controlled clinical studies, 106 continued treatment in two open-label, extension studies.

Study TKT024

In a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study, 96 patients between the ages of 5 and 31 years received Elaprase 0.5 mg/kg every week (n=32) or 0.5 mg/kg every other week (n=32), or placebo (n=32). The study included patients with a documented deficiency in iduronate-2-sulfatase enzyme activity, a percent predicted FVC <80%, and a broad spectrum of disease severity.

The primary efficacy endpoint was a two-component composite score based on the sum of the ranks of the change from baseline to the end of the study in the distance walked during six minutes (6-minute walk test or 6MWT) as a measure of endurance, and % predicted forced vital capacity (FVC) as a measure of pulmonary function. This endpoint differed significantly from placebo for patients treated weekly (p=0.0049).

Additional clinical benefit analyses were performed on individual components of the primary endpoint composite score, absolute changes in FVC, changes in urine GAG levels, liver and spleen volumes, measurement of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), and changes in left ventricular mass (LVM). The results are presented in Table 2.



Table 2. Results from pivotal clinical study at 0.5 mg/kg per week (Study TKT024).

Endpoint	52 weeks of treatment 0.5 mg/kg weekly			
	Marginally weighted (OM) mean (SE)		Mean treatment difference compared with placebo (SE)	P-value (compared with placebo)
	Idursulfase	Placebo		
Composite (6MWT and %FVC)	74.5 (4.5)	55.5 (4.5)	19.0 (6.5)	0.0049
6MWT (m)	43.3 (9.6)	8.2 (9.6)	35.1 (13.7)	0.0131
% Predicted FVC	4.2 (1.6)	-0.04 (1.6)	4.3 (2.3)	0.0650
FVC absolute volume (L)	0.23 (0.04)	0.05 (0.04)	0.19 (0.06)	0.0011
Urine GAG levels (μg GAG/mg creatinine)	-223.3 (20.7)	52.23 (20.7)	-275.5 (30.1)	<0.0001
% Change in liver volume	-25.7 (1.5)	-0.5 (1.6)	-25.2 (2.2)	<0.0001
% Change in spleen volume	-25.5 (3.3)	7.7 (3.4)	-33.2 (4.8)	<0.0001

A total of 11 of 31 (36%) patients in the weekly treatment group versus 5 of 31 (16%) patients in the placebo group had an increase in FEV₁ of at least 0.02 l at or before the end of the study, indicating a dose-related improvement in airway obstruction. The patients in the weekly treatment group experienced a clinically significant 15% mean improvement in FEV₁ at the end of the study.

Urine GAG levels were normalized below the upper limit of normal (defined as 126.6 μg GAG/mg creatinine) in 50% of the patients receiving weekly treatment.

Of the 25 patients with abnormally large livers at baseline in the weekly treatment group, 80% (20 patients) had reductions in liver volume to within the normal range by the end of the study.

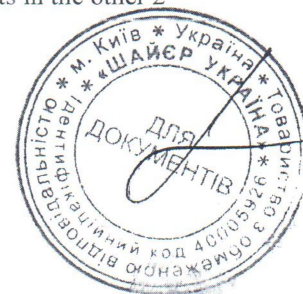
Of the 9 patients in the weekly treatment group with abnormally large spleens at baseline, 3 had spleen volumes that normalized by the end of the study.

Approximately half of the patients in the weekly treatment group (15 of 32; 47%) had left ventricular hypertrophy at baseline, defined as LVM index >103 g/m². Of these 6 (40%) had normalised LVM by the end of the study.

All patients received weekly idursulfase up to 3.2 years in an extension to this study (TKT024EXT).

Among patients who were originally randomised to weekly idursulfase in TKT024, mean maximum improvement in distance walked during six minutes occurred at Month 20 and mean percent predicted FVC peaked at Month 16.

Among all patients, statistically significant mean increases from treatment baseline (TKT024 baseline for TKT024 idursulfase patients and Week 53 baseline for TKT024 placebo patients) were seen in the distance walked 6MWT at the majority of time points tested, with significant mean and percent increases ranging from 13.7m to 41.5m (maximum at Month 20) and from 6.4% to 13.3% (maximum at Month 24) respectively. At most time points tested, patients who were from the original TKT024 weekly treatment group improved their walking distance to a greater extent than patients in the other 2 treatment groups.



No clinical data exist demonstrating a benefit on the neurological manifestations of the disorder.

This medicinal product has been authorised under “exceptional circumstances”.

This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product.

The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Idursulfase is taken up by selective receptor-mediated mechanisms involving binding to mannose 6-phosphate receptors. Upon internalization by cells, it is localized within cellular lysosomes, thereby limiting distribution of the protein. Degradation of idursulfase is achieved by generally well understood protein hydrolysis mechanisms to produce small peptides and amino acids, consequently renal and liver function impairment is not expected to affect the pharmacokinetics of idursulfase. Pharmacokinetic parameters measured during the first infusion at week 1 of studies TKT024 (0.5 mg/kg weekly arm) and HGT-ELA-038 are displayed in table 3 and table 4 below as a function of age and body weight, respectively.

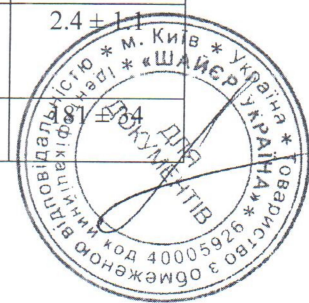
Table 3. Pharmacokinetic parameters at week 1 as a function of age in Studies TKT024 and HGT-ELA-038

	Study			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Age (years)	1.4 to 7.5 (n=27)	5 to 11 (n=11)	12 to 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C _{max} (µg/mL) Mean ± SD	1.3 ± 0.8	1.6 ± 0.7	1.4 ± 0.3	1.9 ± 0.5
AUC _{0-∞} (min*µg/mL) Mean ± SD	224.3 ± 76.9	238 ± 103.7	196 ± 40.5	262 ± 74.5
CL (mL/min/kg) Mean ± SD	2.4 ± 0.7	2.7 ± 1.3	2.8 ± 0.7	2.2 ± 0.7
V _{ss} (mL/kg) Mean ± SD	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Patients in the TKT024 and HGT-ELA-038 studies were also stratified across five weight categories; as shown in the following table:

Table 4. Pharmacokinetic parameters at week 1 as a function of body weight in studies TKT024 and HGT-ELA-038

Weight (kg)	<20 (n=17)	≥ 20 and < 30 (n=18)	≥ 30 and < 40 (n=9)	≥ 40 and < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{max} (µg/mL) Mean ± 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) Mean ± 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	



A higher volume of distribution at steady state (V_{ss}) was observed in the lowest weight groups.

Overall, there was no apparent trend in either systemic exposure or clearance rate of idursulfase with respect to either age or body weight.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single dose toxicity, repeated dose toxicity, toxicity to reproduction and development and to male fertility.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/ foetal development, parturition or postnatal development.

Animal studies have shown excretion of idursulfase in breast milk.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Polysorbate 20
Sodium chloride
Dibasic sodium phosphate heptahydrate
Monobasic sodium phosphate monohydrate
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 8 hours at 25°C.

After dilution

From a microbiological safety point of view, the diluted product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and should not be longer than 24 hours at 2 to 8°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

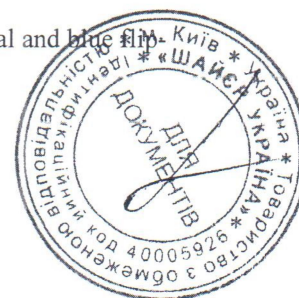
Do not freeze.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

5 ml vial (type I glass) with a stopper (fluoro-resin coated butyl rubber), one piece seal and blue film off cap. Each vial contains 3 ml of concentrate for solution for infusion.

Pack sizes of 1, 4 and 10 vials. Not all pack sizes may be marketed.



ДОДАТОК І

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко виявити нову інформацію щодо безпеки. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції. Див. Розділ 4.8 про те, як повідомляти про побічні реакції.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Елапраза, концентрат для розчину для інфузій, 2 мг/мл

2. КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ СКЛАД

1 флакон містить 6 мг ідурсульфази. 1 мл містить 2 мг ідурсульфази*.

Допоміжні речовини з відомим ефектом

1 флакон містить 0,482 ммоль натрію.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

* ідурсульфаза продуктується постійною лінією клітин людини за допомогою технології рекомбінантних ДНК.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Концентрат для розчину для інфузій (стерильний концентрат).
Прозорий або злегка опалесцентний безбарвний розчин.

(4) КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Препарат Елапраза показаний для тривалого лікування хворих з синдромом Хантера (мукополісахаридозом II типу (МПС II)).

Жінки з гетерозиготним генотипом не брали участі у клінічних випробуваннях.

4.2 Спосіб застосування та дози

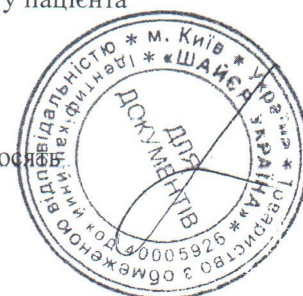
Лікування проводять під наглядом лікаря або медсестри, обізнаних у лікуванні пацієнтів з МПС II або іншими спадковими метаболічними порушеннями.

Дозування

Препарат вводять за допомогою внутрішньовенної інфузії у дозуванні 0,5 мг/кг маси тіла щотижня протягом 3-годинного періоду, який можна поступово скорочувати до 1 години, якщо у пацієнта не спостерігають інфузійні реакції (див. Розділ 4.4).

Інструкцію щодо застосування див. у Розділі 6.6.

Для пацієнтів, які вже отримали лікування протягом кількох місяців і які добре переносять



інфузії, можливе проведення інфузій амбулаторно. Амбулаторні інфузії повинні здійснюватись під наглядом лікаря або інших медичних працівників.

Особливі групи населення

Пацієнти похилого віку

Відсутній клінічний досвід застосування у пацієнтів старше 65 років.

Пацієнти з нирковою та печінковою недостатністю

Відсутній клінічний досвід застосування у пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю (див. Розділ 5.2).

Діти

Для дітей і підлітків доза така ж сама, як і для дорослих – 0,5 мг/кг маси тіла раз на тиждень.

Спосіб застосування

Інструкції щодо розведення препарату перед введенням див. у Розділі 6.6

4.3 Протипоказання

Сильна або небезпечна для життя гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, якщо гіперчутливість неконтрольована.

4.4 Особливі вказівки та застереження щодо застосування

Інфузійні реакції

У пацієнтів, які отримують ідурсульфазу, можуть виникати інфузійні реакції (див. Розділ 4.8). Під час клінічних випробувань найпоширеніші інфузійні реакції включали шкірні реакції (висип, свербіж, кропив'янка), гіпертермію, головний біль, гіпертонію та припливи крові до обличчя. Інфузійні реакції лікували або зменшували шляхом уповільнення швидкості інфузії, призупинення інфузії або шляхом застосування лікарських засобів, таких як антигістамінні засоби, жарознижувальні засоби, кортикостероїди у низьких дозах (преднізолон і метилпреднізолон), або інгаляції бета-агоністів. Під час клінічних досліджень жоден пацієнт не припиняв лікування через інфузійні реакції.

Інфузійну терапію з особливою обережністю проводять пацієнтам з тяжким основним захворюванням дихальних шляхів. Ця категорія пацієнтів потребує ретельного моніторингу і проведення інфузійної терапії у відповідних клінічних умовах. Цій категорії пацієнтів з обережністю призначають засоби контролю та лікування захворювання, обмежуючи або забезпечуючи ретельний моніторинг застосування антигістаміну та іншого седативного лікарського засобу. У деяких випадках може виникати потреба у забезпеченні позитивного тиску у дихальних шляхах.

Для пацієнтів з гострим фебрильним респіраторним захворюванням слід розглянути можливість застосування інфузійної терапії на пізнішому етапі. Для пацієнтів, яким додатково застосовують кисневу терапію, необхідно забезпечити кисень під час інфузійної терапії на випадок виникнення інфузійної реакції.

Анафілактоїдні/анафілактичні реакції

У деяких пацієнтів, які отримували лікування ідурсульфазою, спостерігали потенційно небезпечні для життя анафілактоїдні/анафілактичні реакції, які виникали на протязі декількох років після початку лікування. Пізні небажані симптоми та ознаки анафілактоїдних/анафілактичних реакцій спостерігались протягом 24 годин після початкових реакцій. При появі анафілактоїдної/анафілактичної реакції інфузію



слід негайно зупинити і розпочати відповідне лікування і спостереження. Необхідно дотримуватися чинних медичних стандартів для невідкладної терапії. Пацієнтам з тяжкими або рефрактерними анафілактоїдними/анафілактичними реакціями може потребуватися тривале клінічне спостереження. Повторне введення ідурсульфазу пацієнтам, у яких в минулому відзначалися анафілактоїдні/анафілактичні реакції на введення ідурсульфазу, повинне проводитись належним чином навченим персоналом і під час проведення інфузії має бути в наявності обладнання для реанімації (включаючи адреналін). Тяжка, або потенційно небезпечна для життя гіперчутливість є протипоказанням для повторного введення, у разі якщо гіперчутливість не контролювана (див. Розділ 4.3).

Пацієнти з повною делецією/значним реаранжуванням гена

Діти з повною делецією/значним реаранжуванням гена мають високу ймовірність розвитку антитіл, у тому числі нейтралізуючих антитіл у відповідь на вплив ідурсульфазу. Пацієнти з цим генотипом, як правило, мають більш високу ймовірність розвитку інфузійних реакцій і виявляють стриманішу відповідь на лікування, яку визначають за рівнем зниження показника глікозаміногліканів у сечі, розмірів печінки та об'єму селезінки порівняно з пацієнтами з міссенс-генотипом. Лікування для таких пацієнтів призначають індивідуально (див. Розділ 4.8).

Натрій

В одному флаконі цього препарату міститься 0,482 ммоль (або 11,1 мг) натрію. Це потрібно враховувати пацієнтам, що контролюють споживання натрію.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Формальні дослідження взаємодії препарату ідурсульфазу з іншими лікарськими засобами не проводили.

На підставі метаболізму препарату в клітинних лізосомах, ідурсульфуза не повинна вступати у взаємодію з препаратами, які метаболізуються в організмі за допомогою системи цитохрому P450.

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Вагітність

Даних про застосування ідурсульфазу у вагітних жінок немає або мало. У дослідженнях на тваринах не було виявлено прямого або непрямого негативного впливу через репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3). Слід уникати застосування ідурсульфазу в якості запобіжного заходу під час вагітності.

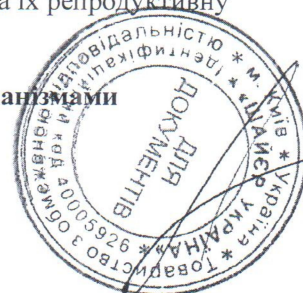
Годування груддю:

Невідомо, чи виділяється ідурсульфуза у грудне молоко. Дані, отримані під час досліджень на тваринах, показали екскрецію ідурсульфазу у грудне молоко (див. Розділ 5.3). Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про переривання грудного годування або переривання/утримання від лікування ідурсульфузою приймають з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини та користі лікування для матері.

Фертильність

Протягом досліджень на самцях щурів не було виявлено жодного впливу на їх репродуктивну функцію.

4.7 Вплив на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами



Ідурсульфаз не має жодного чи має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами.

4.8 Побічні ефекти

Огляд профілю безпеки

Побічні реакції, виявлені у 32 пацієнтів, які отримували ідурсульфазу у дозі 0,5 мг/кг щотижня під час 52-тижневого плацебо-контрольованого дослідження фази II/III (дослідження ТКТ024), майже в усіх випадках були легкими чи помірного ступеню тяжкості. Найпоширенішими були інфузійні реакції, 202 з яких зафіксували у 22 з 32 пацієнтів після проведення загалом 1580 інфузій. У групі лікування плацебо зафіксували 128 інфузійних реакцій у 21 з 32 пацієнтів після проведення загалом 1612 інфузій. Оскільки під час однієї інфузії могли мати місце декілька інфузійних реакцій, зазначені вище цифри, швидше за все, перевищують справжню частоту інфузійних реакцій. Відповідні реакції за характером та ступенем тяжкості у групі плацебо та у групі лікування активним препаратом були аналогічними. Найбільш поширені інфузійні реакції включали шкірні реакції (висип, свербіж, кропив'янка та еритема), гіпертермію, припливи крові до обличчя (почервоніння), свистяче дихання, задишку, головний біль, блювання, біль у животі, нудоту та біль у грудях.. Частота інфузійних реакцій зменшувалася з часом у міру продовження лікування.

Список побічних реакцій у вигляді таблиці

Небажані реакції, перераховані у таблиці 1 з інформацією, представленою за системами органів відповідно до класу та частоти. Частота, представлена як дуже часто ($\geq 1/10$) або часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). Частота небажаної реакції на одного хворого визначається залежно від кількості хворих, які отримали лікування. У межах кожної групи частота побічної реакції представлена в порядку зменшення серйозності. Також до таблиці включені небажані реакції, відмічені після реєстрації препарату, із категорією частоти – невідомо (частоту не можна розрахувати за наявними даними)

Таблиця 1: Небажані реакції, що виникали протягом клінічних досліджень та з постреєстраційного досвіду застосування у пацієнтів, які лікувались Елапазроу.

Клас систем органів	Побічна реакція (бажаний термін)		
	Дуже часто	Часто	Невідомо
Порушення з боку імунної системи			
			Анафілактоїдна/анафілактична реакція
Розлади з боку нервової системи			
	Головний біль	Запаморочення, тремор	
Серцеві розлади			
		Ціаноз, аритмія, тахікардія	
Судинні розлади			
	Припливи крові до обличчя	Гіпертензія, гіпотензія	
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння			
	Свистяче дихання, диспное	Гіпоксія, бронхоспазм, кашель	



Розлади з боку шлунково-кишкового тракту			
	Біль у животі, нудота, діарея, блювання	Набряк язика, диспепсія	
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини			
	Висип, свербіж, кропив'янка та еритема		
Розлади з боку кістково-м'язової та сполучної тканини			
		Артралгія	
Загальні розлади та місцеві ускладнення в місці введення			
	Пірексія, біль у грудях	Набряк в місці введення, набряк обличчя, периферичний набряк	
Травма, отруєння та ускладнення, викликані проведенням дослідницьких процедур			
	Інфузійні реакції		

Опис окремих побічних реакцій

Серйозні небажані реакції під час клінічних досліджень були відмічені загалом у 5 пацієнтів, які отримували препарат у дозі 0,5 мг/кг на тиждень або через тиждень. На фоні однієї або декількох інфузій у 4 хворих розвилася гіпоксія, яка потребувала введення кисню 3 пацієнтам з тяжкими обструктивними захворюваннями дихальних шляхів (2 пацієнтам раніше проводилася трахеотомія). Найбільш тяжка інфузійна реакція, яка проявилася короткочасними судомами, мала місце у 1 пацієнта на фоні загострення фебрильного респіраторного захворювання і супроводжувалася гіпоксією під час інфузії. У четвертого хворого з менш тяжким перебігом основного захворювання несприятлива реакція спонтанно минула після припинення введення препарату. Згодом при використанні більш повільної швидкості вливання і проведення премедикації (призначення низьких доз кортикостероїдів, антигістамінних препаратів, інгаляцій бета-агоністів), ці явища повторно не розвивалися. У п'ятого хворого з раніше виявленою кардіопатією під час дослідження були зареєстровані передчасні шлуночкові комплекси і тромбоемболія легеневої артерії.

Були пост-реєстраційні звіти про анафілактоїдні/анафілактичні реакції (див. Розділ 4.4).

Пацієнти з повною делецією/значним реаранжуванням гена мають високу ймовірність розвитку інфузійних реакцій (див. Розділ 4.4).

Імуногенність

Під час 4 клінічних досліджень (ТКТ008, ТКТ018, ТКТ024 та ТКТ024ЕХТ) у 53 зі 107 пацієнтів (50 %) на певному етапі виявили антитіла до IgG ідурсульфазу. Загальний показник появи нейтралізуючих антитіл становив 26 на 107 пацієнтів (24 %).

У ретроспективному аналізі імуногенності за даними досліджень ТКТ024/024ЕХТ у 51 % (32/63) пацієнтів, які отримували Елапазру у дозі 0,5 мг/кг на тиждень, виявлено принаймні 1 зразок крові, який дав позитивний результат на антитіла до Елапазри, і у 37 % (23/63) пацієнтів виявлено позитивний результат на антитіла під час щонайменше 3 послідовних візитів. Двадцять один відсоток (13/63) мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла принаймні один раз, а 13 % (8/63) мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла принаймні під час 3 візитів.



Під час клінічного дослідження HGT-ELA-038 оцінювали імуногенність у дітей віком від 16 місяців до 7,5 року. Під час 53-тижневого дослідження 67,9 % пацієнтів (19 з 28) мали принаймні один зразок крові з позитивним результатом тесту на антитіла до Елапази та 57,1 % пацієнтів (16 з 28) мали позитивний результат на антитіла принаймні під час трьох послідовних візитів. П'ятдесят чотири відсотки пацієнтів мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла мінімум один раз, і у половини пацієнтів виявлено позитивну реакцію на нейтралізуючі антитіла принаймні під час трьох послідовних візитів.

У всіх пацієнтів з повною делецією/значним реаранжуванням гена з'явилися антитіла, і більшість з цих пацієнтів (7/8) також мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла, принаймні 3 рази поспіль. У всіх пацієнтів з генотипами фреймшіфт-мутації/мутації сайту сплайсингу з'явилися антитіла, а 4 з 6 пацієнтів також мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла мінімум під час 3 послідовних візитів. Пацієнти з негативними результатами тесту на антитіла належали виключно до групи з генотипом міссенс-мутації (див. Розділ 4.4 і 5.1)

Діти

Побічні реакції, виявлені у педіатричній популяції та у дорослих, були загалом аналогічними.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації препарату. Це дозволяє проводити постійний моніторинг балансу користі та ризику лікарського засобу. До медичних працівників звертаються з проханням повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітування, вказану в Додатку V.

4.9 Передозування

Немає даних щодо передозування Елапази.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм - ферменти, код АТХ: А16АВ09.

Механізм дії

Синдром Хантера являє собою Х-зчеплене захворювання, викликане недостатнім рівнем в організмі лізосомального ферменту ідуронат-2-сульфатази. Функцією ідуронат-2-сульфатази є катаболізм глікозаміногліканів (ГАГ) дерматансульфату і гепарансульфату шляхом руйнування олігосахаридозв'язаних сульфатних половинок. У зв'язку з відсутністю або наявністю дефектного ферменту ідуронат-2-сульфатази у пацієнтів з синдромом Хантера глікозаміноглікани прогресивно накопичуються у клітинах, призводячи до клітинного перенасичення, органомегалії, руйнування тканин і порушення функції органів.

Ідурсульфаз – це очищена форма лізосомального ферменту ідуронат-2-сульфатази, отримана на лінії клітин людини, що забезпечує профіль глікозилування, аналогічний природному ферменту. Ідурсульфаз секретується у вигляді 525-амінокислотного глікопротеїну і містить 8 N-пов'язаних глікозилуваних ділянок, які займають ланцюжки складних гібридних олігосахаридів, а також олігосахаридів з великим вмістом манози. Молекулярна маса ідурсульфузи становить приблизно 76 кДа.



Ідурсульфаз, що вводиться внутрішньовенно пацієнтам з синдромом Хантера, забезпечує надходження екзогенного ферменту у клітинні лізосоми. Маннозо-6-фосфатні (М6Ф) залишки на олігосахаридних ланцюгах дозволяють ферменту специфічно зв'язуватися з М6Ф-рецепторами на клітинній поверхні, що призводить до клітинної інтерналізації ферменту, націленого на внутрішньоклітинні лізосоми, і подальшого катаболізму накопичених ГАГ.

Клінічна ефективність та безпека

Безпека та ефективність Елапази була продемонстрована у трьох клінічних дослідженнях: два рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідження (ТКТ008 та ТКТ024) за участю дорослих та дітей віком від 5 років і одне відкрите дослідження безпеки (HGT-ELA- 038) за участю дітей віком від 16 місяців до 7,5 року.

Загалом 108 пацієнтів чоловічої статі з синдромом Хантера і широким спектром симптомів були включені у два рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідження, 106 з них продовжили терапію під час двох відкритих розширених досліджень.

Дослідження ТКТ024

Під час 52-тижневого рандомізованого, подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження 96 пацієнтів віком від 5 до 31 року отримували препарат Елапаза в дозі 0,5 мг/кг 1 раз на тиждень (n=32) або у дозі 0,5 мг/кг 1 раз на 2 тижні (n=32), або плацебо (n=32). У дослідження були включені пацієнти з документально підтвердженим дефіцитом активності ферменту ідуронат-2-сульфатази, часткою прогнозованої форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) < 80 % і широким діапазоном клінічної виразності захворювання.

Первинним критерієм оцінки ефективності був двокомпаратментний комбінований показник на основі суми рангів зміни від початку до кінця дослідження відстані, пройдені за 6 хв. (6-хвилинний тест ходьби або 6-ХТХ), як показника витривалості, а також відсоток прогнозованої ФЖЄЛ як показника функції легень. Цей критерій суттєво відрізнявся у пацієнтів, які щотижня отримували лікування, від такого у групі плацебо (p=0,0049).

Додатковий аналіз клінічної ефективності проводився за окремими компонентами первинного комбінованого критерію, абсолютними змінами ФЖЄЛ, змін концентрації ГАГ в сечі і розмірів печінки та селезінки, об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) і динамікою маси лівого шлуночка (МЛШ). Результати наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2. Результати основного клінічного дослідження при 0.5 мг/кг щотижня (дослідження ТКТ024).

	52-тижневе лікування 0.5 мг/кг на тиждень			Значення P (порівняно з плацебо)
	Опосередковано зважені (ОМ) середні (SE)		Середня відмінність у лікуванні порівняно з плацебо (SE)	
	Ідурсульфаз	Плацебо		
Кінцева точка				
Комбінований критерій (6-ХТХ та % ФЖЄЛ)	74.5 (4.5)	55.5 (4.5)	19.0 (6,5)	0,0049
6-ХТХ (м)	43.3 (9.6)	8.2 (9.6)	35.1 (13.7)	0,0131
% прогнозованого	4.2 (1,6)	-0.04 (1.6)	4.3 (2.3)	0,0630



ФЖЄЛ				
Абсолютний об'єм ФЖЄЛ (л)	0.23 (0.04)	0.05 (0.04)	0.19 (0.06)	0,0011
Рівні ГАГ у сечі (мкг ГАГ/мг креатинін)	-223.3 (20.7)	52.23 (20.7)	-275.5 (30.1)	<0.0001
% зміна об'єму печінки	-25.7 (1.5)	-0.5 (1.6)	-25.2 (2.2)	<0.0001
% зміни об'єму селезінки	-25.5 (3.3)	7.7 (3,4)	-33.2 (4.8)	<0.0001

Загалом у 11 з 31 (36 %) пацієнтів у групі щотижневої терапії в порівнянні з 5 з 31 (16 %) хворими у групі плацебо підвищилися значення ОФВ₁ принаймні на 0,02 л під час або перед закінченням дослідження, що вказує на дозозалежне зниження обструкції дихальних шляхів. У пацієнтів у групі щотижневої терапії істотно, в середньому на 15 %, покращився ОФВ₁ на момент завершення дослідження.

Концентрація ГАГ в сечі знизилася нижче ВМН (визначається як 126,6 мкг ГАГ/мг креатиніну) у 50 % хворих, які отримували щотижневу терапію.

У 80 % (20 хворих) з 25 хворих з гепатомегалією на момент оцінки вихідного стану, які щотижня отримували лікування препаратом, відзначено зменшення розмірів печінки до кінця дослідження до норми.

З 9 хворих у групі щотижневої терапії зі спленомегалією на момент оцінки вихідного стану у 3 хворих розміри селезінки відновилися до нормальних до кінця дослідження.

Приблизно у половини пацієнтів з групи щотижневої терапії (15 з 32; 47 %) виявлена гіпертрофія лівого шлуночка на початку дослідження, яка визначалася за індексом МЛШ > 103 г/м². У 6 (40 %) з цих хворих МЛШ нормалізувалася до кінця дослідження.

Усі хворі щотижня отримували ідурсульфазу у період до 3,2 року в рамках додаткового розширення цього дослідження (ТКТ024ЕХТ).

У пацієнтів, які при рандомізації щотижня отримували ідурсульфазу в рамках дослідження ТКТ024, середнє максимальне поліпшення дистанції, пройденої за шість хвилин, настало у місяць 20, а середня частка прогнозованої ФЖЄЛ досягла максимуму у місяць 16.

У всіх пацієнтів від початку лікування спостерігали статистично значуще середнє збільшення дистанції, пройденої за 6 хв. (у пацієнтів, які отримували ідурсульфазу, – від початку дослідження ТКТ024, а у пацієнтів, які отримували плацебо, – з тижня 53), при цьому середнє значення і частка збільшення дистанції ходьби варіювали від 13,7 м до 41,5 м (максимум - у місяць 20) і від 6,4 до 13,3 % (максимум – у місяць 24) відповідно. У більшості хворих, які спочатку отримували щотижневу терапію в рамках дослідження ТКТ024, показник дистанції ходьби покращився більшою мірою, ніж у двох інших групах лікування.

Середня частка прогнозованої ФЖЄЛ істотно збільшилася у місяць 16 у всіх хворих, хоча до місяця 36 вона була схожа зі значенням на момент оцінки вихідного стану. У пацієнтів з найбільш важкими легеновими захворюваннями на початку дослідження (згідно з вимірюваннями частки прогнозованої ФЖЄЛ) спостерігалось мінімальне поліпшення.



Статистично значиме збільшення абсолютного обсягу ФЖЄЛ від початку терапії спостерігали під час більшості візитів у кожній попередній групі лікування в рамках дослідження ТКТ024. Зміни середніх значень варіювали від 0,07 л до 0,31 л, а частки – від 6,3 до 25,5 % (максимум у місяць 30). Зміни середніх та процентних значень від початку лікування були найбільшими у групі щотижневої терапії в рамках дослідження ТКТ024, на протязі всіх кінцевих точок.

Під час останнього візиту в рамках дослідження ТКТ024 у 21 з 31 пацієнта з групи щотижневої терапії, у 24 з 32 хворих з групи лікування один раз на 2 тижні та у 18 з 31 пацієнта з групи плацебо спостерігалася остаточна нормалізація концентрації ГАГ в сечі, яка була нижче ВМН. Зміни концентрації ГАГ в сечі були найбільш ранніми ознаками клінічного поліпшення на фоні терапії ідурсульфазою, а найбільше зниження концентрації ГАГ в сечі спостерігалася протягом перших 4 місяців терапії у всіх групах лікування; зміни з місяця 4 по місяць 36 були незначними. Чим вище концентрація ГАГ у сечі на момент оцінки вихідного стану, тим більшою мірою знижується концентрація ГАГ в сечі у період лікування ідурсульфазою.

Зменшення розмірів печінки та селезінки, які спостерігали наприкінці дослідження ТКТ024 (тиждень 53), зберігалися під час додаткового дослідження (ТКТ024ЕХТ) у всіх пацієнтів незалежно від попереднього розподілу за групами лікування. Розміри печінки нормалізувалися до місяця 24 у 73 % (52 з 71) пацієнтів, що мали гепатомегалію на момент оцінки вихідного стану. Крім того, розміри печінки в середньому скоротилися найбільшою мірою до 8-го місяця у всіх пацієнтів, які раніше отримували лікування, при цьому до 36-го місяця спостерігалася незначне збільшення розмірів печінки. Зменшення розміру печінки не залежало від віку, тяжкості захворювання, наявності ІgG антитіл або нейтралізуючих антитіл. Під час дослідження ТКТ024 розміри селезінки нормалізувалися до місяця 12 та до місяця 24 у 9,7 % хворих із спленомегалією, які отримували щотижневу терапію.

Під час дослідження ТКТ024 середній індекс МЛШ залишався стабільним упродовж 36 місяців терапії ідурсульфазою у всіх групах лікування.

Ретроспективний аналіз імуногенності за даними досліджень ТКТ024 та ТКТ024ЕХТ (див. Розділ 4.8) встановив, що пацієнти мають або міссенс-мутацію, або фреймшіфт/нонсенс-мутацію. Після 105 тижнів застосування ідурсульфазу ані статус антитіл, ані генотип не вплинули на зменшення розмірів печінки та селезінки, пройдену відстань під час 6-хвилинного тесту ходьби або форсовану життєву ємність легенів. Пацієнти, які мали позитивний результат тесту на антитіла, демонстрували менше зменшення рівня глікозаміногліканів у сечі, ніж пацієнти з негативним результатом тесту на антитіла. Довгострокові ефекти появи антитіл на клінічні наслідки встановлені не були.

Дослідження HGT-ELA-038

Це було відкрите, багатоцентрове дослідження в одній групі із застосуванням інфузій ідурсульфазу хлопчикам із синдромом Хантера віком від 16 місяців до 7,5 року.

Лікування ідурсульфазою забезпечило майже 60 % зниження показника глікозаміногліканів у сечі і скорочення розмірів печінки та селезінки: результати цього дослідження та дослідження ТКТ024 були порівняні.

Зменшення цих параметрів спостерігали на тижні 18 і продовжували спостерігати на тижні 53.

Пацієнти, у яких з'явився високий титр антитіл, демонстрували слабшу відповідь на ідурсульфазу за оцінкою показника глікозаміногліканів у сечі та за оцінкою розмірів печінки та селезінки.

Аналіз генотипів пацієнтів у дослідженні HGT-ELA-038



Пацієнтів класифікували за такими групами: міссенс-мутація (13), повна делеція/значне реаранжування (8) та фреймшіфт-мутації/мутації сайту сплайсингу (5). Один пацієнт не був класифікований.

Генотип повна делеція/значне реаранжування гена найчастіше пов'язували з появою високих титрів антитіл та нейтралізуючих антитіл до ідурсульфазу, і пацієнти з таким генотипом найімовірніше демонструють стриману відповідь на лікарський засіб. Однак неможливо точно прогнозувати окрему клінічну відповідь на основі відповіді антитіл або генотипу.

Немає клінічних даних, які демонструють переваги з точки зору неврологічних проявів захворювання.

Цей препарат зареєстрований за процедурою "виняткові обставини". Це означає, що через рідкість цієї хвороби було неможливо отримати повну інформацію про цей препарат.

Європейська агенція з лікарських засобів щороку буде розглядати будь-яку нову інформацію, яка стосується препарату, і ця коротка характеристика лікарського засобу буде оновлюватись у міру необхідності.

5.2 Фармакокінетика

Поглинання ідурсульфазу опосередковане селективним зв'язуванням з рецепторами маннозо-6-фосфату. Після інтерналізації клітинами вона локалізується в клітинних лізосомах, тим самим обмежуючи розподілення білка. Деградація ідурсульфазу відбувається шляхом добре зрозумілих механізмів білкового гідролізу з утворенням невеликих пептидних залишків і амінокислот, отже, порушення функції нирок або печінки не впливає на фармакокінетичні параметри ідурсульфазу.

Фармакокінетичні параметри, визначені на тижні 1 досліджень ТКТ024 (група застосування препарату у дозі 0,5 мг/кг на тиждень) та HGT-ELA-038 представлено у поданих нижче таблицях відповідно до віку та маси тіла.

Таблиця 3. Фармакокінетичні параметри у тиждень 1 відповідно до віку: дослідження ТКТ024 та HGT-ELA-038

	Дослідження			
	HGT-ELA-038	ТКТ024		
Вік (роки)	1,4-7,5 (n=27)	5-11 (n=11)	12-18 (n=8)	> 18 (n=9)
C_{max} (мкг/мл) середнє \pm SD	1,3 \pm 0,8	1,6 \pm 0,7	1,4 \pm 0,3	1,9 \pm 0,5
AUC _{0-∞} (хв*мкг/мл) середнє \pm SD	224,3 \pm 76,9	238 \pm 103,7	196 \pm 40,5	262 \pm 74,5
Кліренс (мл/хв/кг) середнє \pm SD	2,4 \pm 0,7	2,7 \pm 1,3	2,8 \pm 0,7	2,2 \pm 0,7
V_{ss} (мл/кг) середнє \pm SD	394 \pm 423	217 \pm 109	184 \pm 38	169 \pm 32

Пацієнти досліджень ТКТ024 та HGT-ELA-038 також були стратифіковані за п'ятьма категоріями ваги; як показано в нижченаведеній таблиці:



Таблиця 4. Фармакокінетичні параметри на тижні 1 відповідно до маси тіла: дослідження ТКТ024 та HGT-ELA-038

Маса тіла (кг)	<20 (n=17)	≥ 20 та < 30 (n=18)	≥ 30 та < 40 (n=9)	≥ 40 та < 50 (n=5)	54,2% (n=6)
C _{max} (мкг/мл) середнє ± SD	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
AUC _{0-∞} (хв*мкг/мл)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
Кліренс (мл/хв/кг) середнє ± SD	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V _{ss} (мл/кг)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Більш високий об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) спостерігали у групах з меншою масою тіла.

Загалом залежно від віку або маси тіла не виявлено очевидної тенденції або з точки зору системного впливу, або з точки зору швидкості кліренсу.

5.3 Доклінічні дані щодо безпеки препарату

Дані доклінічних досліджень, отримані на основі традиційних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності одноразової дози, токсичності багаторазових доз, токсикологічного дослідження репродукції, розвитку та запліднювальної здатності самців, не виявляють особливої небезпеки для людини.

Дослідження на тваринах не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи чи постнатальний розвиток.

Дані, отримані під час досліджень на тваринах, підтвердили екскрецію ідурсульфазу у грудне молоко.



- Не застосовуйте препарат, якщо розчин у флаконах змінив колір або при наявності твердих частинок. Не струшувати розчин.
- Наберіть розрахований об'єм препарату Елапраза з відповідної кількості флаконів.
- Розведіть загальний обсяг препарату Елапраза, який необхідно ввести, у 100 мл розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) для інфузії. Необхідно дотримуватися обережності для забезпечення стерильності приготованих розчинів, оскільки Елапраза не містить консервантів або бактеріостатичного агенту; необхідно дотримуватися асептики. Одразу після розведення розчин обережно перемішують, але не струшують.

Будь-який невикористаний лікарський засіб має бути утилізований відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Шайер Хьюмен Дженетік Терапіс АБ (Shire Human Genetic Therapies AB)
Васагтан 7
111 20 Стокгольм
Швеція

8. НОМЕР(-И) РЕЄСТРАЦІЙНИХ ПОСВІДЧЕНЬ

EU/1/06/365/001-003

9. ДАТА РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 8 січня 2007

Дата останньої перереєстрації: 9 вересня 2016

10. ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей препарат доступна на веб-сайті Європейської агенції з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.

