

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Elaprase 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține idursulfază 6 mg. Fiecare ml conține idursulfază 2 mg*.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 0,482 mmoli.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

*Idursulfaza este produsă folosind o tehnologie de recombinare a ADN dintr-o linie continuă de celule umane.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție incoloră, limpede, până la ușor opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Elaprase este indicat în tratamentul de lungă durată al pacienților cu sindrom Hunter (mucopolizaharidoza tip 2, MPS II).

Nu s-au efectuat teste clinice la heterozigoți de sex feminin.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest tratament trebuie efectuat sub supravegherea unui medic sau personal medical cu experiență în gestionarea pacienților cu maladia MPS II sau cu alte tulburări metabolice moștenite.

Doze

Elaprase se administrează în doze de 0,5 mg/kg la intervale de o săptămână, sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 3 ore, durată care poate fi redusă treptat la 1 oră în cazul în care nu s-au observat reacții adverse asociate perfuziei (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiunile de utilizare, vezi pct. 6.6.

Se poate avea în vedere administrarea la domiciliu a perfuziei în cazul pacienților care au fost tratați timp de mai multe luni în spital și care au o bună toleranță la perfuzie. Administrarea perfuziei la domiciliu trebuie să se facă sub supravegherea unui medic sau a unui cadru medical.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există experiență clinică la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Pacienți cu afecțiuni renale sau hepatice

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Doza pentru copii și adolescenți este aceeași ca pentru adulți, de 0,5 mg/kg săptămânal.

Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate severă sau care reprezintă o amenințare la adresa vieții la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, dacă hipersensibilitatea nu poate fi controlată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții asociate perfuziei

La pacienții tratați cu idursulfază pot apărea reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.8). În timpul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții asociate perfuziei au inclus reacții cutanate (erupții, prurit, urticarie), hipertermie, cefalee, hipertensiune arterială și congestia feței. Reacțiile asociate perfuziei au fost tratate sau ameliorate prin încetinirea vitezei de perfuzare, întreruperea perfuziei sau prin administrarea de medicamente cum ar fi antihistaminice, antipiretice, doze mici de corticosteroizi (prednison și metilprednisolon), sau nebulizări cu beta-blocante. În timpul studiilor clinice la nici un pacient nu s-a întrerupt tratamentul din cauza vreunei reacții determinate de perfuzie.

La pacienții cu afecțiuni severe ale căilor respiratorii inferioare administrarea perfuziei se face cu prudență. Acești pacienți trebuie monitorizați atent și perfuzia trebuie să se facă într-o unitate spitalicească. Trebuie să se manifeste precauție în coordonarea tratamentului și în tratarea acestor pacienți prin limitarea sau monitorizarea atentă a folosirii de antihistaminice sau a altor medicamente cu efect sedativ. În unele cazuri poate fi necesară instituirea unei presiuni respiratorii pozitive.

La pacienții cu boli respiratorii acute, febrile, trebuie avută în vedere amânarea administrării perfuziei. La pacienții la care se administrează oxigenoterapie trebuie să fie disponibil acest tratament pe durata perfuziei pentru cazul apariției unei reacții asociate perfuziei.

Reacții anafilactoide/anafilactice

La unii pacienți tratați cu idursulfază au fost observate reacții anafilactoide/anafilactice, care pot pune viața în pericol, și după câțiva ani de la inițierea tratamentului. Simptome cu apariție întârziată și semne ale reacțiilor anafilactoide/anafilactice au fost observate și până la 24 de ore după reacția inițială. În cazul apariției unei reacții anafilactoide/anafilactice, se recomandă întreruperea imediată a perfuziei și inițierea unui tratament adecvat. Trebuie respectate standardele în vigoare privind tratamentul de urgență. Pacienții care prezintă reacții severe sau refractare de tip anafilactic/anafilactoid pot necesita monitorizare clinică prelungită. Trebuie manifestată precauție la reluarea administrării de idursulfază pacienților care au prezentat reacții anafilactoide/anafilactice, iar pe durata perfuziei trebuie să existe personal instruit în mod adecvat și echipamente pentru resuscitarea de urgență (inclusiv epinefrină). Hipersensibilitatea severă sau care poate reprezenta o amenințare la adresa vieții reprezintă o contraindicație pentru reluarea administrării, în cazul în care hipersensibilitatea nu este controlabilă (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu ștergerea completă/rearanjarea masivă a genotipului

Există o mare probabilitate ca pacienții copii și adolescenți care prezintă ștergerea completă/rearanjarea masivă a genotipului să dezvolte anticorpi, inclusiv anticorpi de neutralizare, ca

reacție la expunerea la idursulfază. La pacienții cu acest genotip există o probabilitate mai mare de apariție a unor evenimente adverse legate de perfuzie și tendința de a prezenta un răspuns la tratament atenuat, evaluat prin scăderea numărului de glicozaminoglicani din urină, micșorarea dimensiunii ficatului și a volumului splinei față de pacienții al căror genotip prezintă mutația cu sens greșit. Managementul pacienților trebuie decis în mod individual (vezi pct. 4.8).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 0,482 mmoli (sau 11,1 mg) per flacon. Aceasta este echivalent cu 0,6% din doza maximă zilnică recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunea idursulfazei cu alte medicamente.

Din cauza metabolizării sale în lizozomii celulari, nu se așteaptă ca idursulfaza să producă reacții încrucișate cu citocromul P450.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea idursulfazei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea idursulfazei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă idursulfaza se excretă în laptele uman. Datele la animale au evidențiat excreția idursulfazei în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu idursulfază având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile privind funcția de reproducere la șobolani masculi nu au evidențiat efecte asupra fertilității masculine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Idursulfaza nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament raportate în faza II/III a studiului TKT024 controlat cu placebo cu durată de 52 săptămâni la 32 pacienți tratați săptămânal cu idursulfază 0,5 mg/kg au fost aproape în totalitate de severitate redusă până la moderată. După administrarea în total a 1580 perfuzii, cele mai frecvente au fost reacții asociate perfuziei, dintre care 202 s-au raportat la 22 dintre cei 32 pacienți. În cazul grupului la care s-a administrat placebo, după administrarea în total a 1612 perfuzii s-au raportat 128 reacții asociate perfuziei la 21 dintre cei 32 pacienți. Deoarece, la administrarea unei singure perfuzii este posibilă apariția mai multor reacții asociate acesteia, este posibil ca cifrele de mai sus să reprezinte o supraestimare a adevăratei incidențe a reacțiilor asociate perfuziei. Reacțiile asociate apărute la grupul placebo au fost similare ca natură și severitate cu cele apărute la grupul cu tratament.

Cele mai frecvente reacții asociate perfuziei au fost reacțiile cutanate (erupții, prurit, urticarie și eritem), hipertermie, congestia feței, wheezing, dispnee, cefalee, vărsături, dureri abdominale, greață și dureri toracice. Frecvența reacțiilor asociate perfuziei a scăzut pe durata tratamentului.

Reacții adverse prezentate sub formă tabelară

Reacțiile adverse sunt enumerate în tabelul 1, informațiile fiind prezentate pe aparate și sisteme și în funcție de frecvență. Incidența este indicată ca fiind foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/10$ până la $< 1/10$) sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). Apariția unei reacții adverse la un singur pacient este definită ca frecventă, dat fiind numărul de pacienți tratați. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse raportate numai pe perioada de după punerea pe piață sunt incluse, de asemenea, în tabel în cadrul grupei de frecvență „necunoscută” (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață la pacienții tratați cu Elaprase.

Aparate sisteme și organe	Reacții adverse (termen preferat)			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				
				reacție anafilactoidă/anafilactică
Tulburări ale sistemului nervos				
	cefalee	amețeală, tremor		
Tulburări cardiace				
		cianoză, aritmie, tahicardie		
Tulburări vasculare				
	congestia feței	hipertensiune arterială, hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
	wheezing, dispnee	hipoxie, bronhospasm, tuse	tahipnee	
Tulburări gastro-intestinale				
	dureri abdominale, greață, diaree, vărsături	tumefierea limbii, dispepsie		
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat				
	urticarie, erupții cutanate, prurit, eritem			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				
		artralгии		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	febră, dureri în piept	inflamarea locului de administrare, edem facial, edeme periferice		

Aparate sisteme și organe	Reacții adverse (termen preferat)			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				
	reacție determinată de administrarea perfuziei			

Descrierea anumitor reacții adverse

În toate studiile clinice efectuate, s-au raportat reacții adverse grave la un număr total de 5 pacienți la care s-a administrat 0,5 mg/kg săptămânal sau o dată la două săptămâni. Patru pacienți au prezentat un episod hipoxic în timpul uneia sau mai multor perfuzii, care a necesitat oxigenoterapie, trei dintre ei prezentând boală obstructivă severă a căilor respiratorii subiacentă (2 cu traheostomie preexistentă). Incidentul cel mai sever a apărut la un pacient ce manifesta o boală respiratorie cu febră și a fost asociat cu hipoxie pe durata perfuziei, ceea ce a avut ca efect o scurtă criză. La cel de-al patrulea pacient, care prezenta simptome mai puțin severe ale bolii respiratorii subiacente, reacțiile adverse asociate perfuziei au dispărut spontan, la puțin timp după întreruperea acesteia. Aceste evenimente nu au mai apărut la perfuziile ulterioare, când viteza perfuziei a fost mai lentă și când s-au administrat medicamente înainte de perfuzie, de obicei o doză mică de steroizi, antihistaminice și nebulizări cu beta-blocante. Al cincilea pacient, cu cardiopatie preexistentă, a fost diagnosticat în timpul studiului cu complexe ventriculare premature și embolie pulmonară.

S-au raportat reacții anafilactice/anafilactoidice și după punerea pe piață a medicamentului (vezi pct. 4.4).

Pacienții care prezintă ștergerea completă/rearanjarea masivă a genotipului au o probabilitate mai mare de a dezvolta evenimente adverse legate de perfuzie (vezi pct. 4.4).

Imunogenitatea

În toate cele 4 studii clinice efectuate (TKT008, TKT018, TKT024 și TKT024EXT), 53/107 pacienți (50%) au dezvoltat la un moment dat anticorpi IgG anti-idursulfază. Rata totală a anticorpilor de neutralizare fost de 26/107 pacienți (24%).

În analiza post-hoc a datelor privind imunogenitatea obținute din studiile TKT024/024EXT, 51% (32/63) din pacienții la care s-a administrat săptămânal idursulfază 0,5 mg/kg au avut cel puțin o probă de sânge identificată pozitivă la testul pentru anticorpi la idursulfază, iar 37% (23/63) au fost identificați pozitivi la testul pentru anticorpi la cel puțin trei vizite medicale consecutive pe durata studiului. Douăzeci și unu la sută (13/63) au fost identificați pozitivi cel puțin o dată și 13% (8/63) au fost identificați pozitivi pentru neutralizarea anticorpilor la cel puțin 3 vizite medicale consecutive pe durata studiului.

Studiul clinic HGT-ELA-038 a evaluat imunogenitatea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 16 luni și 7,5 ani. Pe durata studiului de 53 de săptămâni, 67,9% (19 din 28) dintre pacienți au prezentat cel puțin testare pozitivă pentru anticorpi anti-idursulfază, iar 57,1% (16 din 28) au prezentat testare pozitivă pentru anticorpi la cel puțin trei vizite consecutive din cadrul studiului. Cincizeci și patru la sută (54%) dintre pacienți au prezentat testare pozitivă pentru anticorpi de neutralizare cel puțin o dată, iar jumătate dintre pacienți au prezentat testare pozitivă pentru anticorpi de neutralizare la cel puțin trei vizite consecutive din cadrul studiului.

Toți pacienții cu ștergere completă/rearanjare masivă a genotipului au dezvoltat anticorpi, iar majoritatea lor (7/8) au prezentat testare pozitivă pentru anticorpi de neutralizare cu cel puțin trei ocazii consecutive. Toți pacienții cu mutația „frameshift/splice site” a genotipului au dezvoltat anticorpi și 4/6 au prezentat testare pozitivă și pentru anticorpi de neutralizare la cel puțin trei vizite

consecutive din cadrul studiului. Pacienții care au prezentat testare negativă pentru anticorpi au făcut parte exclusiv din grupul celor cu mutația cu sens greșit a genotipului (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse raportate la copii și adolescenți au fost, în general, similare cu cele raportate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Există informații limitate privind supradozajul cu Elaprase. Dovezile sugerează că unii pacienți pot avea o reacție anafilactoidă în cazul supradozajului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism - enzime, codul ATC: A16AB09.

Mecanism de acțiune

Sindromul Hunter este o boală X-linkată determinată de deficitul enzimei lizozomale iduronat-2-sulfatază. Iduronat-2-sulfataza are ca funcție catabolizarea glicozaminoglicanilor (GAG) dermatan sulfat și heparan sulfat prin scindarea secvențelor sulfat legate de oligozaharide. Din cauza lipsei sau cantității insuficiente a enzimei iduronat-2-sulfatază la pacienții cu sindrom Hunter, glicozaminoglicanii se acumulează progresiv în celule, ducând la creșterea în volum a celulelor, organomegalie, distrugerea țesuturilor și disfuncții sistemice de organ.

Idursulfaza este o formă purificată a enzimei lizozomale iduronat-2-sulfatază, obținută dintr-o linie de celule umane, furnizând un profil de glicozilare de tip uman, care este analog enzimei produse pe cale naturală. Idursulfază este secretată ca o glicoproteină formată din 525 aminoacizi și conține 8 situsuri de glicozilare N-linkate, care sunt ocupate de lanțuri complexe, hibride, de oligozaharide cu conținut mare de manoză. Idursulfaza are o greutate moleculară de aproximativ 76 kD.

Tratamentul pacienților cu sindromul Hunter cu idursulfază administrată intravenos asigură necesarul de enzimă exogenă pentru lizozomii celulari. Reziduurile de manoză-6-fosfat (M6F) de pe lanțurile de oligozaharide permit legarea specifică a enzimei de receptorii M6F de pe suprafața celulelor, ducând la internalizarea celulară a enzimei în lizozomii celulari, urmată de catabolizarea ulterioară a GAG acumulați.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Elaprase au fost evidențiate în trei studii clinice: două studii clinice randomizate, controlate cu placebo (TKT008 și TKT024) efectuate la adulți și copii și adolescenți cu vârsta peste 5 ani și un studiu deschis pentru stabilirea siguranței (HGT-ELA-038) efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 16 luni și 7,5 ani.

În cele două studii clinice randomizate, controlate cu placebo au fost incluși un total de 108 pacienți de sex masculin cu sindrom Hunter prezentând un spectru larg de simptome, iar 106 dintre aceștia au continuat tratamentul în a două studii clinice suplimentare, deschise.

Studiul TKT024

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 52 săptămâni, la 96 pacienți cu vârsta cuprinsă între 5 și 31 ani s-a administrat 0,5 mg/kg (n=32) Elaprase la intervale de o săptămână sau 0,5 mg/kg (n=32) la intervale de două săptămâni sau s-a administrat placebo (n=32). Studiul a inclus pacienți la care s-au dovedit deficiențe în activitatea enzimei iduronat-2-sulfatază, cu un procent CVF <80% și un spectru larg de severitate a bolii.

Obiectivul de eficacitate primară a fost un scor dublu compus, bazat pe suma modificării valorilor - începând de la inițierea studiului și până la sfârșitul acestuia - a distanței parcurse pe jos în 6 minute (testul de mers pe jos 6 minute sau 6TMJ) ca unitate de măsură a rezistenței și % estimat al capacității vitale forțate (CVF) ca unitate de măsură a funcției pulmonare. Acest obiectiv a fost semnificativ diferit la placebo comparativ cu pacienții tratați săptămânal (p=0,0049).

S-au realizat analize suplimentare pentru a evidenția avantajele clinice asupra componentelor individuale ale scorului compus obiectiv primar, schimbările absolute ale CVF, schimbările în valorile GAG din urină, ale volumului ficatului și splinei, s-a măsurat volumul expirator forțat pe secundă (VEF₁) și modificările masei ventriculului stâng (MVS). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Rezultatele din studiul clinic pivot cu doză de 0,5 mg/kg pe săptămână (Studiul TKT024).

Obiectiv	52 săptămâni de tratament 0,5 mg/kg săptămânal			
	Valori limită (margine de observare) medie (eroare standard)		Diferența medie lot tratat – lot placebo (eroare standard)	Valoarea P (comparată cu placebo)
	Idursulfază	Placebo		
Compus (6TMJ și %CVF)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6TMJ (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
% estimat CVF	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
Volum absolut FVC (L)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Valori GAG în urină (μg GAG/mg creatinină)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% Modificarea volumului ficatului	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% Modificarea volumului splinei	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

În total, 11 din 31 (36%) pacienți din grupul la care s-a administrat tratament săptămânal, comparativ cu 5 din 31 (16%) pacienți din grupul placebo au prezentat o creștere a VEF₁ de cel puțin 0,2 l la încheierea sau înainte de încheierea studiului, indicând o ameliorare a obstrucției căilor respiratorii asociată dozei administrate. La încheierea studiului, pacienții din grupul cu tratament săptămânal au înregistrat o ameliorare medie semnificativă din punct de vedere clinic a VEF₁ de 15%.

Valorile GAG din urină s-au normalizat sub limita superioară a intervalului normal (definit ca 126,6 μg GAG/mg creatinină) la 50% dintre pacienții la care s-a administrat tratament săptămânal.

Dintre cei 25 pacienți cu ficatul anormal de mare la începutul studiului incluși în grupul la care s-a administrat tratament săptămânal, 80% (20 pacienți) au prezentat o reducere a volumului ficatului până la limite normale până la încheierea studiului.

Dintre cei 9 pacienți incluși în grupul la care s-a administrat tratament săptămânal care prezentau splina anormal de mare la începutul studiului, 3 au prezentat o normalizare a volumului splinei până la încheierea studiului.

Aproximativ jumătate dintre pacienții din grupul care la care s-a administrat tratament săptămânal (15 din 32; 47%) prezentau hipertrofie ventriculară stângă la începerea studiului, definită ca indicele MVS >103 g/m². La 6 dintre aceștia (40%), MVS s-a normalizat până la încheierea studiului.

Toți pacienții au primit idursulfază săptămânal pe o durată de până la 3,2 ani, în cadrul unei extinderi a acestui studiu (TKT024EXT).

La pacienții care au fost inițial randomizați la administrarea săptămânală de idursulfază în cadrul studiului TKT024, creșterea maximă a valorii medii a distanței parcurse pe jos în șase minute s-a înregistrat în luna a 20-a, iar creșterea media procentuală CVF preconizată a avut valoarea maximă în luna a 16-a.

La toți pacienții, creșterile medii semnificative din punct de vedere statistic față de tratamentul inițial (valori inițiale la pacienții care au primit idursulfază în studiul TKT024 și valori de bază în săptămâna a 53-a la pacienții cu placebo din studiul TKT024) au putut fi constatate în distanța parcursă pe jos în 6 minute în majoritatea momentelor când s-au efectuat măsurători, modificările medii și procentuale semnificative încadrându-se între 13,7m și 41,5m (valoarea maximă fiind în luna a 20-a) și respectiv între 6,4% și 13,3% (valoarea maximă fiind în luna a 24-a). În majoritatea momentelor când s-au efectuat măsurători, pacienții care au făcut parte la început din grupul care a primit tratament săptămânal în cadrul studiului inițial TKT024 și-au îmbunătățit distanța parcursă pe jos în mai mare măsură decât pacienții din celelalte două grupuri de tratament.

La toți pacienții, valoarea procentuală medie a CVF a crescut semnificativ în luna a 16-a, deși până în luna a 36-a era similară cu cea de la începutul studiului. Pacienții cu cea mai severă insuficiență pulmonară la începutul studiului (potrivit valorilor procentuale CVF preconizate) au prezentat cea mai redusă ameliorare.

Creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale volumului absolut CVF în comparație cu tratamentul inițial au fost observate la majoritatea vizitelor la toate grupurile de tratament și la fiecare din grupurile de tratament din studiul anterior TKT024. Modificările medii s-au încadrat între 0,07 l și 0,31 l, iar cele procentuale între 6,3% și 25,5% (cu un maxim în luna a 30-a). Schimbările medii și procentuale față de valorile inițiale au fost mai mari la grupul de pacienți din studiul TKT024 care au primit doza săptămânală, în toate ocaziile în care s-au efectuat măsurători.

La vizita finală, 21 din 31 de pacienți tratați săptămânal în studiul TKT024, 24 din 32 de pacienți din grupul tratat o dată la două săptămâni în studiul TKT024 și 18 din 31 de pacienți din grupul placebo din studiul TKT024 au prezentat valori finale ale GAG în urină sub nivelul limitei superioare normale. Modificările nivelului GAG în urină au reprezentat primele semne de ameliorare clinică ca urmare a tratamentului cu idursulfază, iar cele mai mari scăderi ale nivelului GAG în urină s-au semnalat în decursul primelor patru luni de tratament la toate grupurile; modificările între lunile a 4-a și a 36-a au fost mici. Cu cât nivelul GAG în urină a fost mai ridicat la începutul studiului, cu atât a fost mai accentuată scăderea acestuia ca urmare a tratamentului cu idursulfază.

Scăderea în volum a ficatului și splinei observată la încheierea studiului TKT024 (săptămâna a 53-a) s-a menținut pe durata studiului extins (TKT024EXT) la toți pacienții, indiferent de tratamentul aplicat anterior. Volumul ficatului s-a normalizat până în luna a 24-a la 73% (52 din 71 de pacienți) care prezentau hepatomegalie la începutul studiului. În plus, volumul mediu al ficatului a scăzut până aproape de o valoare maximă până în luna a 8-a la toți pacienții care au primit anterior tratament, o creștere ușoară fiind observată în luna a 36-a. Scăderea volumului mediu al ficatului s-a înregistrat indiferent de vârstă, gravitatea bolii, statutul anticorpilor IgG sau statutul anticorpilor de neutralizare. Volumul splinei s-a normalizat până în lunile a 12-a și a 24-a la 9,7% dintre pacienții cu splenomegalie din grupul care a primit tratament săptămânal în cadrul studiului TKT024.

Valoarea media a indicelui cardiac LVMI a rămas stabilă pe durata a 36 de luni de tratament cu idursulfază din studiul TKT024 la toate grupurile de tratament.

Într-o analiză post-hoc a imunogenității în studiile TKT024 și TKT024EXT (vezi pct. 4.8), s-a constatat că pacienții au prezentat fie mutația cu sens greșit, fie mutația frameshift / nonsens. După 105 săptămâni de expunere la idursulfază, nici nivelul anticorpilor și nici genotipul nu au influențat reducerea dimensiunilor ficatului sau splinei, distanța parcursă la testul de 6 minute de mers pe jos sau valorile CVF. Pacienții identificați pozitivi la anticorpi au prezentat reduceri mai mici ale GAG în urină față de pacienții identificați negativi la anticorpi. Efectele pe termen lung ale dezvoltării de anticorpi asupra rezultatelor clinice nu au fost stabilite.

Studiul HGT-ELA-038

Acesta a fost un studiu deschis, multicentric, cu un singur braț, privind perfuziile cu idursulfază la pacienți de sex masculin cu sindromul Hunter, cu vârsta cuprinsă între 16 luni și 7,5 ani.

Tratamentul cu idursulfază a avut drept rezultat reducerea cu până la 60% a glicozaminoglicanilor din urină și la micșorarea dimensiunii ficatului și splinei: rezultatele au fost comparabile cu cele ale studiului TKT024. Reducerile au fost evidente până în săptămâna a 18-a și s-au menținut până în săptămâna 53. Pacienții care au dezvoltat un titru ridicat de anticorpi au prezentat reacții mai reduse la idursulfază evaluate prin prezența glicozaminoglicanilor în urină și prin dimensiunea ficatului și splinei.

Analiza genotipurilor la pacienții din studiul HGT-ELA-038

Pacienții au fost clasificați în următoarele grupuri: mutații cu sens greșit (13), ștergere completă/rearanjare masivă (8) și mutații tip “frameshift/splice site” (5). Un pacient nu a fost clasificat/a fost neclasificabil.

Ștergerea completă/rearanjarea masivă a genotipului a fost cel mai frecvent asociată cu dezvoltarea unui titru ridicat de anticorpi și de anticorpi de neutralizare la idursulfază și a fost mai probabil să prezinte o reacție atenuată la medicament. Cu toate acestea, nu a fost posibil să se prevadă cu acuratețe rezultatele clinice individuale pe baza răspunsului la anticorpi sau a genotipului.

Nu sunt disponibile date clinice care să demonstreze îmbunătățirea manifestărilor neurologice ale acestor afecțiuni.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Idursulfaza se absoarbe prin intermediul unor mecanisme mediate de receptori selectivi, implicând legarea de receptorii de manoză 6-fosfat. Atunci când este internalizat de celule, se localizează în lizozomii celulari, limitând astfel distribuția proteinei. Descompunerea idursulfazei se realizează prin mecanismele în general bine cunoscute ale hidrolizei proteinelor, producând mici peptide și aminoacizi și de aceea este puțin probabil ca afectarea funcțiilor renale și hepatice să influențeze farmacocinetica idursulfazei.

Parametrii farmacocinetici mășurați pe durata primei perfuzii în săptămâna 1 a studiilor TKT024 (brațul 0,5 mg/kg săptămânal) și HGT-ELA-038 sunt prezentate în tabelele 3 și 4 de mai jos în funcție de vârstă și respectiv greutatea corporală.

Tabelul 3. Parametrii farmacocinetici în săptămâna 1 în funcție de vârstă în Studiile TKT024 și HGT-ELA-038

	Studiu			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Vârsta (ani)	Între 1,4 și 7,5 (n=27)	Între 5 și 11 (n=11)	Între 12 și 18 (n=8)	Peste 18 (n=9)
C _{max} (μg/ml) Media ± DS	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
ASC _{0-∞} (min*μg/ml) Media ± DS	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (ml/min/kg) Media ± DS	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (ml/kg) Media ± DS	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Pacienții din studiile TKT024 și HGT-ELA038 au fost împărțiți în 5 categorii în funcție de greutate, așa cum se poate vedea în tabelul următor:

Tabelul 4. Parametrii farmacocinetici în săptămâna 1 funcție de greutatea corporală în studiile TKT024 și HGT-ELA-038

Greutate (kg)	<20 (n=17)	≥ 20 și < 30 (n=18)	≥ 30 și < 40 (n=9)	≥ 40 și < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{max} (μg/ml) Media ± DS	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
ASC _{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) Media ± DS	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

La grupurile cu cea mai scăzută greutate corporală s-a observat un volum mai mare al distribuției la starea de echilibru (V_{ss}).

În total, nu a existat o tendință aparentă nici la expunerea sistemică, nici la rata de clearance a idursulfazei legată de vârstă sau de greutatea corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea dozei unice, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării, precum și asupra fertilității masculine.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale.

Studiile la animale au evidențiat excreția idursulfazei în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 20
Clorură de sodiu
Fosfat de sodiu dibazic, heptahidrat
Fosfat de sodiu monobazic, monohidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
Stabilitatea chimică și fizică în caz de utilizare a fost demonstrată pentru 8 ore la 25°C.

După diluare

Din punct de vedere al siguranței microbiologice, produsul diluat trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, perioada de păstrare și condițiile de păstrare dinaintea folosirii reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi între 2 și 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)
A nu se congela
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 5 ml (sticlă de tip I) cu dop (din butil cauciuc învelit în fluoro-rășină), un sigiliu și un capac albastru fără filet. Fiecare flacon conține 3 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Ambalaj cu 1, 4 și 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon de Elaprase este destinat exclusiv pentru unică folosință și conține 6 mg idursulfază în 3 ml soluție. Elaprase este destinat pentru perfuzie intravenoasă și înainte de utilizare trebuie diluat într-o soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%). Se recomandă ca volumul total al perfuziei să fie administrat folosind un filtru de 0,2 μm inclus în linia de perfuzie. Elaprase nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente prin tubulatura de perfuzie.

- Numărul de flacoane care trebuie diluate trebuie să fie stabilit în funcție de greutatea fiecărui pacient, doza recomandată fiind de 0,5 mg/kg.
- Soluția din flacoane nu trebuie să fie utilizată dacă este decolorată sau dacă prezintă particule. Soluția nu trebuie să fie agitată.
- Cantitatea de Elaprase calculată trebuie să fie extrasă din numărul adecvat de flacoane.
- Volumul total necesar de Elaprase trebuie să fie diluat în 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%). Trebuie precauție specială pentru a asigura sterilitatea soluțiilor preparate, deoarece Elaprase nu conține nici un conservant sau agent bacteriostatic; a se respecta tehnicile aseptice. Odată diluată, soluția trebuie amestecată ușor, însă nu agitată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/365/001-003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 ianuarie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 septembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
SUA

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Pentru a asigura monitorizarea adecvată a siguranței și a eficacității Elaprase în tratamentul de lungă durată la pacienții cu sindromul Hunter (mucopolizaharidoză tip 2, MPS II), DAPP trebuie să furnizeze actualizări anuale privind orice informații noi despre siguranța și eficacitatea Elaprase.	Anual (cu reevaluare anuală)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Elaprase 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
idursulfază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține idursulfază 6 mg. Fiecare ml conține idursulfază 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Polisorbat 20
Clorură de sodiu
Fosfat de sodiu dibazic, heptahidrat
Fosfat de sodiu monobazic, monohidrat
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
3 ml
4 x 3 ml
10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

De unică folosință
A se citi prospectul înainte de utilizare
Intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Elaprase 2 mg/ml concentrat steril
idursulfază
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6 mg/3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider
A nu se congela

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Elaprase 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă idursulfază

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Elaprase și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Elaprase
3. Cum să utilizați Elaprase
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Elaprase
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Elaprase și pentru ce se utilizează

Elaprase se folosește ca terapie de înlocuire enzimatică în tratarea copiilor și adulților cu sindromul Hunter (mucopolizaharidoză tip 2) atunci când valoarea enzimei iduronat-2-sulfatază din corp este mai mică decât normal, ajutând la ameliorarea simptomelor bolii. Dacă aveți sindromul Hunter, un carbohidrat denumit glicozaminoglican, pe care organismul dumneavoastră ar trebui să îl catabolizeze, nu este catabolizat și se acumulează progresiv în unele celule, ducând la funcționarea anormală a acestora și producând dificultăți pentru diferite organe din corpul dumneavoastră. Aceasta duce la distrugerea țesutului, producând astfel disfuncționalitatea și insuficiența organelor. Organele în care se acumulează de obicei glicozaminoglicanul sunt splina, ficatul, plămânii, inima și țesutul conjunctiv. La unii pacienți, glicozaminoglicanul se acumulează și în creier. Elaprase conține o substanță activă denumită idursulfază, care acționează ca substitut al enzimei care prezintă valori scăzute, ducând astfel la catabolizarea acestui carbohidrat din celulele afectate.

De obicei, terapia de înlocuire enzimatică se administrează pe termen lung.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Elaprase

Nu utilizați Elaprase

- dacă ați prezentat reacții severe de tip alergic sau reprezentând un posibil risc la adresa vieții la idursulfază sau la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6) și acestea nu pot fi controlate cu un tratament medical adecvat.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Dacă sunteți tratat cu Elaprase, în timpul sau după perfuzie puteți prezenta anumite reacții adverse (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile). Cele mai frecvente simptome sunt mâncărimi, erupții cutanate, urticarie, febră, dureri de cap, creșterea tensiunii arteriale și înroșirea feței. În cele mai multe cazuri vi se poate administra în continuare acest medicament chiar dacă apar aceste simptome. Dacă prezentați o reacție adversă de tip alergic ca urmare a administrării acestui medicament trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să vi se prescrie medicamente suplimentare, cum ar fi antihistaminice sau corticosteroizi, pentru a trata sau preveni reacțiile de tip alergic.

Dacă apar reacții alergice severe, medicul dumneavoastră va întrerupe imediat perfuzia și va începe un tratament adecvat. Este posibil să aveți nevoie de spitalizare.

Natura genotipului dumneavoastră (structura genetică a tuturor genelor active din celulele umane, care determină caracteristicile specifice, individuale, ale unei persoane) poate influența reacția dumneavoastră terapeutică la acest medicament, precum și riscul de a dezvolta anticorpi și reacții adverse legate de perfuzie. În cazuri individuale se dezvoltă așa-numiții „anticorpi de neutralizare”, care pot scădea activitatea Elaprase și răspunsul dumneavoastră la tratament. Efectele pe termen lung ale dezvoltării de anticorpi asupra răspunsului la tratament nu au fost stabilite; vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră pentru informații suplimentare.

Păstrarea unei evidențe

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. Discutați cu profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății, dacă nu sunteți sigur.

Elaprase împreună cu alte medicamente

Nu se cunoaște nici o interacțiune a acestui medicament cu alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Elaprase conține sodiu

Acest medicament conține 11,1 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,6% din maximul recomandat.

3. Cum să utilizați Elaprase

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Acest medicament vă va fi administrat numai sub supravegherea unui medic sau un asistent medical cu experiență în tratamentul sindromului Hunter sau al altor tulburări de metabolism moștenite genetic.

Doza recomandată pentru o perfuzie este de 0,5 mg (o jumătate de miligram) pentru fiecare kg (greutate corporală).

Înainte de folosire, Elaprase trebuie diluat într-o soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%). După diluare, acest medicament se administrează intravenos (cu picătura). Perfuzia durează în mod normal între 1 și 3 ore și se administrează săptămânal.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza recomandată la copii și adolescenți este aceeași ca la adulți.

Dacă utilizați mai mult Elaprase decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați luat mai mult din acest medicament și aveți semne sau simptome de supradozaj.

Dacă uitați să utilizați Elaprase

Dacă ați omis o perfuzie cu Elaprase, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai multe dintre reacțiile adverse sunt ușoare până la moderate și sunt asociate cu perfuzia, deși unele reacții adverse pot fi grave. Cu timpul, numărul acestor reacții asociate cu perfuzia se reduce.

Dacă aveți probleme cu respirația, cu sau fără învinețirea pielii, spuneți imediat medicului dumneavoastră și solicitați îngrijire medicală.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri de cap
- Congestia feței (înroșire)
- Dificultăți în respirație, respirație șuierătoare
- Dureri abdominale, greață, vărsături, scaune frecvente și/sau moi
- Dureri în piept
- Urticarie, erupții cutanate, mâncărimi, înroșirea pielii
- Febră
- Reacții la locul de administrare a perfuziei (vezi pct. “Atenționări și precauții”)

Reacții adverse frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane):

- Amețeală, tremor
- Accelerarea bătăilor inimii, bătăi de inimă neregulate, albăstrirea pielii
- Creșterea tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale
- Dificultăți în respirație, tuse, nivel scăzut de oxigen în sânge
- Umflarea limbii, indigestie
- Dureri articulare
- Umflarea locului de administrare a perfuziei, umflarea extremităților, umflarea feței

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane):

- Respirație accelerată

Reacții adverse a căror frecvență nu este cunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Reacții alergice grave

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Elaprase

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

A nu se congela

Nu utilizați acest medicament dacă observați o decolorare sau prezența de particulele străine.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Elaprase

Substanța activă este idursulfază, care este o formă a enzimei umane iduronat-2-sulfatază. Idursulfaza este produsă într-o linie de celule umane prin tehnică de inginerie genetică (implică introducerea de informații genetice în celule umane în laborator, care ulterior vor sintetiza produsul dorit).

Fiecare flacon de Elaprase conține idursulfază 6 mg. Fiecare ml conține idursulfază 2 mg.

Celelalte componente sunt polisorbat 20, clorură de sodiu, fosfat de sodiu dibazic, heptahidrat, fosfat de sodiu monobazic, monohidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Elaprase și conținutul ambalajului

Acest medicament este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. Este ambalat într-un flacon de sticlă, sub forma unei soluții incoloră, ușor opalescente.

Fiecare flacon conține 3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Elaprase este comercializat în ambalaje cu câte 1, 4 sau 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMA@takeda.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMA@takeda.com

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de folosire, manipulare și eliminare

1. Calculați doza totală care urmează a fi administrată și numărul de flacoane de Elaprase necesare.
2. Diluați întreaga cantitate necesară de concentrat Elaprase pentru soluție perfuzabilă în 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%). Se recomandă ca volumul total al perfuziei să fie administrat folosind un filtru de 0,2 μm inclus în linia de perfuzie. Trebuie precauție specială pentru a asigura sterilitatea soluțiilor preparate, deoarece Elaprase nu conține nici un conservant sau agent bacteriostatic; a se respecta tehnicile aseptice. Odată diluată, soluția trebuie amestecată ușor, însă nu agitată.
3. Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual pentru a observa existența particulelor sau a decolorării. A nu se agita.
4. Se recomandă ca administrarea să înceapă cât mai curând posibil. Stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate a fost demonstrată pentru o durată de 8 ore la 25°C.
5. A nu se administra Elaprase concomitent cu alte medicamente în aceeași perfuzie.
6. Exclusiv pentru unică folosință. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.