ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elaprase 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 6 mg sulfatazy iduronianu. Każdy ml zawiera 2 mg sulfatazy iduronianu*.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 0,482 mmol sodu oraz 0,726 mg polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

*sulfatazy iduronian jest wytwarzany techniką rekombinacji DNA w ciągłej linii komórek ludzkich.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).
Przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Elaprase jest wskazany do długotrwałego leczenia pacjentów z zespołem Huntera (Mukopolisacharydoza II, MPS II).

Heterozygotyczne pacjentki nie brały udziału w badaniach klinicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie tego produktu leczniczego powinno być nadzorowane przez lekarza lub innego pracownika służby zdrowia posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z MPS II lub innymi dziedzicznymi zaburzeniami metabolizmu.

Dawkowanie
Produkt leczniczy Elaprase jest podawany w dawce 0,5 mg/kg masy ciała co tydzień w postaci infuzji dożylnej trwającej 3 godziny, która może być stopniowo ograniczana do 1 godziny, jeśli nie występują reakcje związane z infuzją produktu (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania, patrz punkt 6.6.

Podawanie pacjentowi infuzji w domu może być brane pod uwagę u pacjentów, którzy przez okres kilku miesięcy otrzymywali leczenie w klinice i dobrze je tolerowali. Infuzje w domu należy podawać pod nadzorem lekarza lub innego pracownika służby zdrowia.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby
Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Dawka dla dzieci i młodzieży jest taka sama jak dla dorosłych i wynosi 0,5 mg/kg masy ciała tygodniowo.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka lub zagrażająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, jeśli nadwrażliwość nie poddaje się leczeniu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z podawaniem infuzji

U pacjentów leczonych sulfatazą iduronianu mogą pojawić się reakcje związane z podawaniem infuzji (patrz punkt 4.8). Podczas badań klinicznych do najczęściej występujących reakcji związanych z podawaniem infuzji należały reakcje skórne (wysypka, świąd, pokrzywka), gorączka, ból głowy, nadciśnienie i nagłe zaczerwienienie twarzy. Reakcje związane z podawaniem infuzji leczono lub łagodzono poprzez spowolnienie szybkości podawania infuzji, przerwanie infuzji lub podanie produktów leczniczych, takich jak leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe, kortykosteroidy w małych dawkach (prednizon i metyloprednizolon) lub nebulizację beta-agonistów.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania infuzji u pacjentów z ciężką chorobą podstawową dróg oddechowych. Tacy pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją, a infuzję należy podawać w odpowiednim otoczeniu klinicznym. Należy zachować ostrożność podczas leczenia i postępowania z takimi pacjentami poprzez ograniczenie i ścisłe monitorowanie stosowania leków przeciwhistaminowych i innych leków uspokajających. W niektórych przypadkach może być konieczne włączenie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych.

U pacjentów z ostrą chorobą układu oddechowego przebiegającą z gorączką należy brać pod uwagę opóźnienie infuzji. U pacjentów wymagających suplementacji tlenu, takie leczenie powinno być łatwo dostępne podczas podawania infuzji na wypadek wystąpienia reakcji związanej z infuzją.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne i anafilaktyczne

U niektórych pacjentów leczonych sulfatazą iduronianu w okresie do kilku lat od rozpoczęcia leczenia obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne i (lub) anafilaktyczne, które mogą zagrażać życiu. Późne wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji rzekomoanafilaktycznych i (lub) anafilaktycznych obserwowano do 24 godzin po wystąpieniu reakcji początkowej. W razie wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych i (lub) anafilaktycznych zaleca się natychmiastowe przerwanie infuzji i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia i obserwacji pacjenta. W przypadku podjęcia akcji ratunkowej należy stosować się do aktualnych standardów leczenia. U pacjentów, u których reakcje rzekomoanafilaktyczne i (lub) anafilaktyczne są ciężkie lub oporne na leczenie, może być konieczny dłuższy okres obserwacji klinicznej. Należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania sulfatazy iduronianu u pacjentów, u których wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne i

(lub) anafilaktyczne. Podczas infuzji powinien być dostępny odpowiednio przeszkolony personel oraz sprzęt do resuscytacji (w tym epinefryna). Ciężka lub potencjalnie zagrażająca życiu nadwrażliwość, jeśli nie poddaje się leczeniu (patrz punkt 4.3), jest przeciwwskazaniem do ponownego podania produktu leczniczego.

Pacjenci z całkowitą delecją/dużymi rearanżacjami genotypu

U dzieci i młodzieży z całkowitą delecją/dużymi rearanżacjami genotypu istnieje duże prawdopodobieństwo powstania przeciwciał, w tym przeciwciał neutralizujących, w odpowiedzi na narażenie na sulfatazę iduronianu. U pacjentów z tym genotypem występuje większe prawdopodobieństwo pojawienia się działań niepożądanych związanych z infuzją i tendencja do słabszej odpowiedzi oceniana za pomocą zmniejszenia wydalania w moczu glikozaminoglikanów, wielkości wątroby i objętości śledziony w porównaniu do pacjentów z genotypem z mutacją zmiany sensu (missense). Leczenie każdego pacjenta należy ustalić indywidualnie (patrz punkt 4.8).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 11,1 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 0,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Polisorbat 20

Ten produkt leczniczy zawiera 0,726 mg polisorbatu 20 w każdej fiolkę, co odpowiada 0,22 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji z udziałem sulfatazy iduronianu.

Na podstawie metabolizmu w lizosomach komórkowych sulfataza iduronianu nie będzie uczestniczyć w interakcjach, w których pośredniczy cytochrom P450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania sulfatazy iduronianu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania sulfatazy iduronianu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sulfataza iduronianu przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie sulfatazy iduronianu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie sulfatazy iduronianu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność samców podczas badań reprodukcji prowadzonych na szczurach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Sulfataza iduronianu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zestawienie profilu bezpieczeństwa

Podczas trwającego 52 tygodnie badania TKT024 II/III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo, nasilenie prawie wszystkich działań niepożądanych obserwowanych u 32 pacjentów leczonych sulfatazą iduronianu w podawanej co tydzień dawce wynoszącej 0,5 mg/kg mc. było łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występowały działania związane z podawaniem infuzji. U 22 pacjentów na 32 po podaniu łącznie 1 580 infuzji zgłoszono 202 reakcje związane z infuzją. W grupie otrzymującej placebo u 21 na 32 pacjentów po podaniu łącznie 1 612 infuzji zgłoszono 128 reakcji związanych z infuzją. Ponieważ podczas pojedynczej infuzji może wystąpić więcej niż jedno działanie związane z infuzją, powyższe liczby prawdopodobnie zawyżają rzeczywistą liczbę działań związanych z podawaniem infuzji. Działania związane z podawaniem infuzji w grupie placebo były podobne pod względem charakteru i nasilenia do reakcji w grupie leczonej. Do najczęściej występujących działań związanych z podawaniem infuzji należały: reakcje skórne (wysypka, świąd, pokrzywka i rumień), gorączka, nagłe zaczerwienienie twarzy, świszczący oddech, duszność, ból głowy, wymioty, ból brzucha, nudności i ból w klatce piersiowej. Częstość występowania działań związanych z infuzją zmniejszała się wraz z kontynuacją leczenia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane podano w tabeli 1 wraz z informacją dotyczącą klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość określono jako bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10) lub niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100). Wystąpienie działania niepożądanego u pojedynczego pacjenta określono jako częste w związku z liczbą leczonych pacjentów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane produktu leczniczego zgłoszone dopiero po jego wprowadzeniu do obrotu są również zawarte w tabeli w grupie o częstości oznaczonej jako „częstość nieznana” (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Elaprase odnotowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane produktu leczniczego (preferowany termin)**			
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia układu immunologicznego				
				Reakcja rzekomoanafilaktyczna i anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego				
	Ból głowy	Zawroty głowy, drżenie		
Zaburzenia serca				

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane produktu leczniczego (preferowany termin)**			
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Częstość nieznana**
		Sinica, zaburzenia rytmu serca, częstoskurcz		
Zaburzenia naczyniowe				
	Nagłe zaczerwienienie twarzy	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
	Świszczący oddech, duszność	Niedotlenienie, skurcz oskrzeli, kaszel	Szybki oddech	
Zaburzenia żołądka i jelit				
	Ból brzucha, nudności, biegunka, wymioty	Obrzmienie języka, niestrawność		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	Pokrzywka, wysypka, świąd, rumień			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
		Ból stawów		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	Gorączka, ból w klatce piersiowej	Obrzęk w miejscu podania infuzji, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
	Reakcja spowodowana podaniem infuzji			

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas prowadzonych badań klinicznych poważne działania niepożądane zgłoszono łącznie u 5 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 0,5 mg/kg mc. tygodniowo lub co drugi tydzień. U czterech pacjentów wystąpił epizod niedotlenienia podczas jednej lub kilku infuzji, wymagający tlenoterapii u 3 pacjentów z ciężką podstawową obturacyjną chorobą płuc (2 pacjentów z założoną wcześniej tracheotomią). Najpoważniejszy epizod, wystąpił u pacjenta, z chorobą układu oddechowego przebiegającą z gorączką i był związany z wystąpieniem niedotlenienia podczas infuzji, które spowodowało krótki napad drgawkowy. U czwartego pacjenta, u którego choroba podstawowa miała łagodniejszy charakter, objawy ustąpiły samoistnie wkrótce po przerwaniu infuzji. Takie zdarzenia nie wystąpiły ponownie podczas kolejnych infuzji, które były podawane wolniej i stosowano premedykację zwykle małymi dawkami steroidów, lekami przeciwhistaminowymi i nebulizacją beta-agonistów. U piątego pacjenta, u którego przed leczeniem występowała choroba serca, podczas badania rozpoznano przedwczesne skurcze komorowe i zatorowość płucną.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano reakcje rzekomoanafilaktyczne i anafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z całkowitą delecją/dużymi rearanżacjami genotypu występuje większe prawdopodobieństwo pojawienia się działań niepożądanych związanych z infuzją (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

Podczas 4 badań klinicznych (TKT008, TKT018, TKT024 i TKT024EXT) u 53/107 pacjentów (50%) po pewnym czasie pojawiły się przeciwciała IgG przeciwko sulfatazie iduronianu. Ogólny odsetek przeciwciał neutralizujących wynosił 26/107 pacjentów (24%).

W retrospektywnej analizie danych immunogenności z badań TKT024/024EXT, u 51% (32/63) pacjentów leczonych sulfatazą iduronianu w dawce 0,5 mg/kg mc. na tydzień co najmniej 1 próbka krwi miała wynik dodatni na obecność przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu, a u 37% (23/63) pacjentów podczas co najmniej 3 kolejnych wizyt w trakcie badania próbki miały wynik dodatni na obecność przeciwciał. U dwudziestu jeden procent (13/63) pacjentów co najmniej jeden raz wynik na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni, a u 13% (8/63) pacjentów podczas co najmniej 3 kolejnych wizyt badania wynik na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni.

W badaniu klinicznym HGT-ELA-038 oceniano immunogenność produktu leczniczego u dzieci w wieku od 16 miesięcy do 7,5 lat. Podczas badania trwającego 53 tygodnie u 67,9% (19 z 28) pacjentów co najmniej 1 próbka krwi miała wynik dodatni na obecność przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu, a u 57,1% (16 z 28) podczas co najmniej trzech kolejnych wizyt badania próbki miały wynik dodatni na obecność przeciwciał. U pięćdziesięciu czterech procent pacjentów co najmniej jeden raz wynik na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni, a u połowy pacjentów podczas co najmniej trzech kolejnych wizyt badania wynik na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni.

U wszystkich pacjentów z całkowitą delecją/dużymi rearanżacjami genotypu pojawiły się przeciwciała, a u większości z nich (7/8) również wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni w co najmniej 3 kolejnych badaniach. U wszystkich pacjentów z mutacją typu zmiany ramki odczytu/zmianą miejsca składania genotypu pojawiły się przeciwciała, a u 4 z 6 pacjentów podczas co najmniej 3 kolejnych wizyt badania również wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni. Wynik ujemny na obecność przeciwciał występował wyłącznie u pacjentów z grupy genotypu z mutacją zmiany sensu (missense) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży generalnie były podobne do działań obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące przedawkowania produktu leczniczego Elaprase. Dowody sugerują, że z powodu przedawkowania u niektórych pacjentów może wystąpić reakcja rzekomoanafilaktyczna (patrz punkty 4.3 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm – enzymy, kod ATC: A16AB09.

Mechanizm działania

Zespół Huntera jest chorobą związaną z chromosomem X spowodowaną niedostateczną aktywnością enzymu lizosomalnego sulfatazy-2-iduronianu (ang. *Iduronate 2-sulfatase*). Sulfataza-2-iduronianu jest odpowiedzialna za katabolizm glikozoaminoglikanów (GAG): siarczanu dermatanu i siarczanu heparanu na drodze rozpadu cząstek siarczanowych połączonych z oligosacharydami. W związku z brakującym lub wadliwym enzymem sulfatazy-2-iduronianu u pacjentów z chorobą Huntera, glikozaminoglikany są gromadzone progresywnie w komórkach prowadząc do ich przekrwienia, organomegalii, uszkodzenia tkanek i zaburzenia czynności układów narządowych.

Sulfataza iduronianu jest oczyszczoną postacią enzymu lizosomalnego sulfatazy-2-iduronianu produkowanego w linii komórek ludzkich zapewniającego ludzką charakterystykę glikozylacji, która jest analogiczna do charakterystyki naturalnie występującego enzymu. Sulfataza iduronianu jest wydzielana jako glikoproteina składająca się z 525 aminokwasów i zawiera 8 miejsc N-glikozylacji, które są zajmowane przez złożone, hybrydowe i o dużej zawartości mannozy typy łańcuchów oligosacharydów. Ciężar cząsteczkowy sulfatazy iduronianu wynosi około 76 kD.

Leczenie pacjentów z zespołem Huntera za pomocą dożylnie podawanej sulfatazy iduronianu dostarcza egzogenny enzym do wychwytu przez lizosomy komórkowe. Reszty mannozo-6-fosforanu (M6P) na łańcuchach oligosacharydowych umożliwiają swoiste przyłączenie enzymu do receptorów M6P na powierzchni komórek prowadząc do komórkowej internalizację enzymu, ukierunkowując go do lizosomów wewnątrzkomórkowych i dalszego katabolizmu nagromadzonego GAG.

Skuteczności kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Elaprase wykazano w trzech badaniach klinicznych: dwa randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo (TKT008 i TKT024) prowadzone u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 5 lat oraz jedno otwarte badanie bezpieczeństwa stosowania (HGT-ELA-038) prowadzone u dzieci w wieku od 16 miesięcy do 7,5 lat.

Do dwóch randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 108 pacjentów płci męskiej z chorobą Huntera z szerokim spektrum objawów. 106 z nich kontynuowało leczenie w dwóch otwartych badaniach rozszerzonych.

Badanie TKT024

Podczas trwającego 52 tygodnie randomizowanego badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, 96 pacjentów w wieku od 5 do 31 lat otrzymywało produkt Elaprase w dawce 0,5 mg/kg mc. podawanej co tydzień (n = 32) lub w dawce 0,5 mg/kg mc. podawanej co drugi tydzień (n = 32) lub placebo (n = 32). W badaniu brali udział pacjenci z udokumentowanym niedoborem aktywności enzymu sulfatazy-2-iduronianu, odsetkiem wartości należnej FVC < 80% i z różnym stopniem nasilenia choroby.

Pierwszorzędowym kryterium oceny skuteczności był dwuczęściowy wynik oparty na sumie stopni zmiany od poziomu wyjściowego do zakończenia badania na odcinku przebytym podczas 6 minut (6-minutowy test marszowy lub 6MWT) jako pomiar wytrzymałości i % zaplanowanej w protokole natężonej pojemności życiowej (FVC – Forced Vital Capacity). Ten punkt końcowy w przypadku pacjentów leczonych raz w tygodniu ($p = 0,0049$) znamiennie różnił się od pacjentów otrzymujących placebo.

Przeprowadzono dodatkowe analizy korzyści klinicznych poszczególnych elementów składowych pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, zmian bezwzględnych wartości FVC, zmian stężenia GAG w moczu, wielkości wątroby i śledziony, pomiaru natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) i zmian masy lewej komory serca (LVM). Wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Wyniki uzyskane w badaniu kluczowym z zastosowaniem dawki 0,5 mg/kg mc. na tydzień (badanie TKT024)

	52 tygodnie leczenia 0,5 mg/kg mc. tygodniowo			
	Marginalnie ważona (OM: obserwowany margines) średnia (BS: błąd standardowy)		**Średnia różnica w porównaniu z grupą placebo (BS)**	**Wartość P (porównanie z placebo)**
Punkt końcowy	**Sulfataza iduronianu**	**Placebo**		
Złożony (6MWT i % 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
% wartości należnej FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
Objętość bezwzględna FVC (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Stężenie GAG w moczu (µg GAG/mg kreatyniny)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	< 0,0001
% zmiany wielkości wątroby	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	< 0,0001
% zmiany wielkości śledziony	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	< 0,0001

Łącznie u 11 z 31 (36%) pacjentów z grupy leczonej raz w tygodniu w porównaniu do 5 z 31 (16%) pacjentów w grupie placebo wystąpiło zwiększenie wartości FEV_1 wynoszący przynajmniej 0,2 l po zakończeniu lub przed zakończeniem badania, wskazując na zależną od dawki poprawę choroby obturacyjnej płuc. Po zakończeniu badania u pacjentów z grupy leczonej raz w tygodniu nastąpiła średnio 15% klinicznie znamienna poprawa wartości FEV_1.

U 50% pacjentów otrzymujących leczenie raz w tygodniu stężenia GAG w moczu uległy normalizacji poniżej górnej granicy normy (określonej jako 126,6 µg GAG/mg kreatyniny).

Spośród 25 pacjentów z nieprawidłowo dużą wątrobą w badaniu wyjściowym, u 80% (20 pacjentów) nastąpiło zmniejszenie wielkości wątroby do prawidłowego zakresu przed zakończeniem badania.

U 3 spośród 9 pacjentów z grupy leczonej raz w tygodniu z nieprawidłowo dużą śledzioną w badaniu wyjściowym, wielkość śledziony uległa normalizacji przed zakończeniem badania.

U około połowy pacjentów w grupie leczonej raz w tygodniu (15 z 32; 47%) w badaniu wyjściowym występował przerost lewej komory serca określony jako indeks LVM > 103 g/m^2. U 6 (40%) z nich do końca badania nastąpiła normalizacja LVM.

Wszyscy pacjenci otrzymywali sulfatazę iduronianu do 3,2 lat w badaniu przedłużającym badanie główne (TKT024EXT).

Spośród pacjentów początkowo przydzielonych losowo do grupy otrzymującej sulfatazę iduronianu raz w tygodniu w badaniu TKT024, średnie maksymalne zwiększenie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu wystąpiło w miesiącu 20, a średni procent wartości należnej FVC osiągał maksymalną wartość w miesiącu 16.

Wśród wszystkich pacjentów, statystycznie istotne zwiększenie średnich wyników od początku leczenia (na początku badania TKT024 dla pacjentów leczonych sulfatazą iduronianu oraz na początku tygodnia 53. dla pacjentów leczonych placebo) obserwowano w odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu w większości badanych punktów czasowych. Istotne zwiększenie wartości średnich i procentowych wynosiło odpowiednio od 13,7 m do 41,5 m (maksymalnie w miesiącu 20.) oraz od 6,4% do 13,3% (maksymalnie w miesiącu 24.). W większości badanych punktów czasowych, pacjenci z grupy leczonej raz w tygodniu w badaniu głównym TKT024 zwiększyli przebytą podczas marszu odległość w większym stopniu niż pacjenci z dwóch pozostałych grup leczniczych.

Wśród wszystkich pacjentów, średni procent wartości należnej FVC wzrósł znacząco w miesiącu 16, aczkolwiek w miesiącu 36 był zbliżony do poziomu początkowego. U pacjentów z najcięższym zaburzeniem czynności płuc na początku badania (mierzonym w % wartości należnej FVC) wystąpiła najmniejsza poprawa.

Statystycznie istotne zwiększenie objętości bezwzględnej FVC od początku leczenia obserwowano podczas większości wizyt we wszystkich grupach leczenia i w każdej z grup pacjentów wcześniej leczonych w badaniu TKT024. Średnie wartości zmian wynosiły od 0,07 l do 0,31 l, a procentowo od 6,3% do 25,5% (maksymalne - w miesiącu 30.). We wszystkich punktach czasowych, zmiany średnie i procentowe od początku leczenia były największe w grupie pacjentów leczonych w badaniu TKT024 raz w tygodniu.

Podczas ostatniej wizyty stężenie GAG w moczu powróciło do poziomu poniżej górnej granicy normy u 21 spośród 31 pacjentów leczonych w badaniu TKT024 raz w tygodniu, u 24 spośród 32 pacjentów z grupy leczonej w tym badaniu raz na dwa tygodnie, oraz u 18 spośród 31 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Zmiany stężenia GAG w moczu stanowiły najwcześniejszą oznakę poprawy klinicznej w leczeniu sulfatazą iduronianu, a największe zmniejszenie stężenia GAG w moczu obserwowano we wszystkich grupach leczniczych w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia; zmiany występujące od 4 do 36 miesiąca były niewielkie. Im większe były stężenia GAG w moczu na początku badania, tym większe było zmniejszenie stężenia GAG w moczu podczas leczenia sulfatazą iduronianu.

Zmniejszenie objętości wątroby i śledziony obserwowane pod koniec badania TKT024 (tydzień 53) utrzymywało się podczas badania przedłużającego badanie główne (TKT024EXT) u wszystkich pacjentów, bez względu na to, do której grupy leczniczej byli uprzednio przypisani. Objętość wątroby powróciła do normy w ciągu 24 miesięcy u 73% pacjentów (52 spośród 71), którzy mieli powiększoną wątrobę na początku badania. Ponadto, średnia objętość wątroby zmniejszyła się niemalże w maksymalnym stopniu w ciągu 8 miesięcy u wszystkich uprzednio leczonych pacjentów, przy nieznacznym powiększeniu obserwowanym w miesiącu 36. Zmniejszenie średniej objętości wątroby obserwowano bez względu na wiek, stopień zaawansowania choroby, obecność przeciwciał IgG czy przeciwciał neutralizujących. Objętość śledziony powróciła do normy w ciągu 12 i 24 miesięcy u 9,7% pacjentów z powiększoną śledzioną, leczonych w badaniu TKT024 raz w tygodniu.

Średni indeks LVMI pozostał na stabilnym poziomie podczas 36 miesięcy leczenia sulfatazą iduronianu w każdej z grup leczonych w badaniu TKT024.

W retrospektywnej analizie immunogenności w badaniu TKT024 i TKT024EXT (patrz punkt 4.8), u pacjentów wykazano mutację zmiany sensu (missense) lub mutację zmiany ramki odczytu/mutację

nonsensowną. Po 105 tygodniach narażenia na sulfatazę iduronianu, ani status przeciwciał, ani genotyp nie wpłynął na zmniejszenie wielkości wątroby i śledziony ani na odległość przebytą podczas testu 6-minutowego marszu lub pomiarów natężonej pojemności życiowej. U pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał obserwowano zmniejszenie wydalania glikozaminoglikanów z moczem w mniejszym stopniu niż u pacjentów z wynikiem ujemnym na obecność przeciwciał. Nie ustalono długotrwałego wpływu pojawienia się przeciwciał u pacjentów na wyniki badań klinicznych.

Badanie HGT-ELA-038

Było to otwarte, wieloośrodkowe badanie z jedną grupą leczenia otrzymującą infuzje sulfatazy iduronianu, przeprowadzone u pacjentów płci męskiej z chorobą Huntera w wieku od 16 miesięcy do 7,5 lat.

Sulfataza iduronianu powodowała zmniejszenie do 60% wydalania w moczu glikozaminoglikanów oraz zmniejszenie wielkości wątroby i śledziony: wyniki były porównywalne do wyników badania TKT024. Zmniejszenia były widoczne po 18. tygodniu i utrzymywały się do 53. tygodnia. U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał odpowiedź na leczenie sulfatazą iduronianu była słabsza w zakresie oceny wydalania z moczem glikozaminoglikanów oraz wielkości wątroby i śledziony.

Analiza genotypów pacjentów w badaniu HGT-ELA-038

Pacjentów podzielono na następujące grupy: mutacja zmiany sensu (13), całkowita delecja/duże przegrupowania (8) oraz mutacje typu zmiany ramki odczytu/ zmiany miejsca składania (5). Jeden pacjent nie został przydzielony do grupy/nie kwalifikował się do przydzielenia do grupy.

Całkowita delecja/duże przegrupowania genotypu wiązały się najczęściej z pojawieniem dużego miana przeciwciał i przeciwciał neutralizujących przeciwko sulfatazie iduronianu i najczęściej wykazywały wyłączenie odpowiedzi na leczenie tym produktem leczniczym. Jednak na podstawie odpowiedzi przeciwciał lub genotypu nie było możliwe dokładne przewidywanie wyników klinicznych u poszczególnych pacjentów.

Brak danych klinicznych wykazujących korzyści w zakresie neurologicznych objawów choroby.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sulfataza iduronianu jest wychwytywana przez selektywne mechanizmy za pośrednictwem receptorów obejmujące przyłączanie do receptorów mannozo-6-fosforanu. Po internalizacji przez komórki, jest zlokalizowana w lizosomach komórkowych ograniczając w ten sposób dystrybucję białka. Degradacja sulfatazy iduronianu jest uzyskana na drodze powszechnie dobrze poznanych mechanizmów hydrolizy produkujących małe peptydy i aminokwasy i w konsekwencji nie oczekuje się, aby zaburzenie czynności nerek i wątroby wpływało na farmakokinetykę sulfatazy iduronianu.

Parametry farmakokinetyczne mierzone podczas pierwszej infuzji po 1. tygodniu badania TKT024 (w grupie otrzymującej 0,5 mg/kg mc. tygodniowo) i badania HGT-ELA-038 przedstawiono poniżej w tabeli 3 i tabeli 4, jako odpowiednio funkcje wieku i masy ciała.

Tabela 3: Parametry farmakokinetyczne po 1. tygodniu jako funkcja wieku w badaniach TKT024 i HGT-ELA-038

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

Ponadto pacjentów w badaniach TKT024 i HGT-ELA-038 podzielono na pięć kategorii według masy ciała, zgodnie z poniższą tabelą:

Tabela 4: Parametry farmakokinetyczne po 1. tygodniu jako funkcja masy ciała w badaniach TKT024 i HGT-ELA-038

Masa ciała (kg)	< 20 (n = 17)	≥ 20 i < 30 (n = 18)	≥ 30 i < 40 (n = 9)	≥ 40 i < 50 (n = 5)	≥50 (n = 6)
C_{max} (µg/ml) Średnia ± SD	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
$AUC_{0-\infty}$ (min*µg/ml)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
Cl (ml/min/kg) Średnia ± SD	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V_{ss} (ml/kg)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Większą objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) obserwowano w grupach o najmniejszej masie ciała.

Ogólnie nie zaobserwowano widocznych zmian narażenia ogólnoustrojowego lub wartości klirensu sulfatazy iduronianu w zależności od wieku lub masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa oraz płodność u samców, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy.

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie sulfatazy iduronianu do mleka samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20 (E432)
Sodu chlorek
Disodu fosforan siedmiowodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po odtworzeniu postaci produktu leczniczego przez 8 godzin w temperaturze 25 °C.

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania produktu przed zastosowaniem, przy czym produktu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nie zamrażać.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 5 ml (szkło typu I) z korkiem (kauczuk butylowy pokryty fluorożywicą), jednoczęściowa plomba i niebieskie wieczko. Każda fiolka zawiera 3 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Opakowanie zawiera 1, 4 lub 10 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jedna fiolka produktu Elaprase jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia i zawiera 6 mg sulfatazy iduronianu w 3 ml roztworu. Produkt Elaprase jest przeznaczony do podawania w postaci infuzji dożylnej i należy go rozcieńczyć przed podaniem w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Zaleca się podawanie całkowitej objętości infuzji za pomocą wbudowanego filtra 0,2 µm. Produktu leczniczego Elaprase nie należy podawać we wlewie z innymi produktami leczniczymi w drenach do infuzji.

- Liczbę fiolek, które należy rozcieńczyć, należy określić indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta i zalecanej dawki 0,5 mg/kg masy ciała.
- Roztworu we fiolkach nie należy używać, jeśli zmienił on barwę lub jeśli obecne są cząstki. Nie wstrząsać roztworem.

- Obliczoną objętość produktu Elaprase należy pobrać z odpowiedniej liczby fiolek.
- Łączną wymaganą objętość produktu Elaprase należy rozcieńczyć w 100 ml roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy zachować ostrożność, aby zapewnić jałowość przygotowanych roztworów, ponieważ produkt Elaprase nie zawiera żadnych środków konserwujących ani bakteriostatycznych. Należy stosować technikę aseptyczną. Po rozcieńczeniu należy delikatnie wymieszać roztwór, lecz nie wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/365/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 stycznia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 września 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15 października 2026 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) https://www.ema.europa.eu.