

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elaprase 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 6 mg idursulfase. Elke ml bevat 2 mg idursulfase*.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 0,482 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

* idursulfase wordt met behulp van recombinant DNA-technologie in een continue menselijke cellijn geproduceerd.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Een heldere tot iets melkachtige, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Elaprase is geïndiceerd voor de langdurige behandeling van patiënten met het Hunter-syndroom (mucopolysacharidose II, MPS II).

In het klinisch onderzoek werden geen heterozygote vrouwen opgenomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Deze behandeling mag uitsluitend plaatsvinden onder toezicht van een arts of andere professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van patiënten met MPS II of andere erfelijke stofwisselingsziekten.

Dosering

Elaprase wordt elke week met een dosis van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht toegediend via een intraveneuze infusie gedurende een periode van 3 uur die geleidelijk kan worden verminderd tot 1 uur als er geen infusiegerelateerde bijwerkingen worden waargenomen (zie rubriek 4.4).

Zie rubriek 6.6 voor de instructies voor gebruik.

Bij patiënten die verscheidene maanden in de kliniek zijn behandeld en die de infusies goed verdragen, kan het thuis laten plaatsvinden van de infusie worden overwogen. Infusie thuis mag alleen plaatsvinden onder toezicht van een arts of andere medische beroepskracht.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen klinische ervaring met patiënten ouder dan 65 jaar beschikbaar.

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Er is geen klinische ervaring met patiënten met een nier- of leverinsufficiëntie beschikbaar (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De dosis voor kinderen en adolescenten is dezelfde als voor volwassenen, wekelijks 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Wijze van toediening

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Ernstige of levensbedreigende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen wanneer de overgevoeligheid niet onder controle kan worden gehouden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infusiegerelateerde reacties

Bij patiënten die met idursulfase worden behandeld, kunnen zich mogelijk infusiegerelateerde bijwerkingen voordoen (zie rubriek 4.8). Tijdens klinisch onderzoek waren de meest voorkomende infusiegerelateerde bijwerkingen onder meer huidreacties (huiduitslag, pruritus, urticaria), pyrexie, hoofdpijn, hypertensie en roodheid in het gezicht. De infusiegerelateerde bijwerkingen werden behandeld of verlicht door het vertragen van de infusiesnelheid, het onderbreken van de infusie, of door het toedienen van geneesmiddelen, zoals antihistaminen, antipyretica, een lage dosis corticosteroiden (prednison en methylprednisolon), of verneveling met een bèta-agonist. Tijdens klinisch onderzoek staakte geen van de patiënten de behandeling als gevolg van een infusiegerelateerde bijwerking.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van een infusie aan patiënten met een ernstige onderliggende luchtwegziekte. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden bewaakt en moeten in een geschikte klinische omgeving worden geïnfundeerd. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de behandeling van deze patiënten door het beperken of zorgvuldig bewaken van het gebruik van antihistamine en andere sedativa. In sommige gevallen kan *positive-airway pressure* noodzakelijk zijn.

Het uitstellen van de infusie bij patiënten die zich met een acute febriele respiratoire aandoening presenteren, moet worden overwogen. Voor patiënten die aanvullend zuurstof gebruiken, moet deze behandeling tijdens de infusie direct beschikbaar zijn voor het geval zich een infusiegerelateerde bijwerking voordoet.

Anafylactoïde/anafylactische reacties

Anafylactoïde/anafylactische reacties, die levensbedreigend kunnen zijn, werden bij sommige patiënten tot meerdere jaren na de start van de behandeling met idursulfase waargenomen. Pas in een laat stadium optredende symptomen van en aanwijzingen voor anafylactoïde/anafylactische reacties zijn tot 24 uur na de eerste reactie waargenomen. Als een anafylactoïde/anafylactische reactie optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden opgeschort en moet met de juiste behandeling en met observatie worden gestart. De geldende medische standaard voor spoedeisende medische behandeling moet in acht worden genomen. Patiënten die ernstige of refractaire anafylactoïde/anafylactische reacties ervaren, kunnen langdurige klinische bewaking nodig hebben. Patiënten die anafylactoïde/anafylactische reacties hebben ervaren, moeten met de benodigde voorzichtigheid worden behandeld wanneer idursulfase opnieuw wordt toegediend. Tijdens de infusies moet adequaat opgeleid personeel en reanimatieapparatuur voor noodgevallen (inclusief epinefrine) beschikbaar zijn.

Ernstige of mogelijk levensbedreigende overgevoeligheid is een contra-indicatie voor het opnieuw toedienen van dit geneesmiddel wanneer de overgevoeligheid niet onder controle kan worden gehouden (zie rubriek 4.3).

Patiënten met volledige deletie/grote herschikking van het genotype

Pediatrische patiënten met een volledige deletie/grote herschikking van het genotype hebben een aanzienlijke kans op het ontwikkelen van antistoffen, inclusief neutraliserende antistoffen, als reactie op de blootstelling aan idursulfase. Patiënten met dit genotype hebben meer kans op het ontwikkelen van infusiegerelateerde bijwerkingen en zijn geneigd een gemuteerde respons te vertonen, die gemeten wordt op basis van een daling van de uitscheiding van glycosaminoglycanen in de urine, en een daling van het volume van de lever en van de milt in vergelijking met patiënten met het missense-genotype. De behandeling van patiënten moet op individuele basis worden vastgesteld (zie rubriek 4.8).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 0,482 mmol (of 11,1 mg) natrium per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen officiële onderzoeken verricht naar de interacties van idursulfase met andere geneesmiddelen.

Vanwege het metabolisme van idursulfase in cellulaire lysosomen wordt idursulfase niet gezien als kandidaat voor cytochroom P450-gemedieerde interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van idursulfase bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van idursulfase te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of idursulfase in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat idursulfase in de melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met idursulfase moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Tijdens reproductieonderzoek bij mannelijke ratten werden geen effecten op de mannelijke fertiliteit waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Idursulfase heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die werden gemeld voor de 32 patiënten die wekelijks met 0,5 mg/kg idursulfase werden behandeld in het 52 weken durende fase II/III placebogecontroleerde onderzoek TKT024 waren bijna allemaal licht tot matig in ernst. Het meest kwamen infusiegerelateerde bijwerkingen voor, 202 daarvan werden gemeld bij 22 van de 32 patiënten na toediening van in totaal 1580 infusies. In de groep die met een placebo werd behandeld, werden na toediening van in totaal 1612 infusies 128 infusiegerelateerde bijwerkingen bij 21 van de 32 patiënten gemeld. Omdat er tijdens een enkele infusie meer dan één infusiegerelateerde reactie kan zijn opgetreden, is het waarschijnlijk dat de bovenstaande getallen hoger zijn dan de werkelijke incidentie van infusiereacties. In aard en ernst waren infusiegerelateerde bijwerkingen in de placebogroep vergelijkbaar met die in de behandelgroep. De meest voorkomende infusiegerelateerde bijwerkingen waren onder meer huidreacties (huiduitslag, pruritus, urticaria en erytheem), pyrexie, roodheid in het gezicht, piepende ademhaling, dyspneu, hoofdpijn, braken, buikpijn, misselijkheid en pijn op de borst. De frequentie van infusiegerelateerde bijwerkingen nam bij het voortzetten van de behandeling met de tijd af.

Tabellarische lijst met bijwerkingen

In tabel 1 worden de bijwerkingen gemeld, waarbij de informatie is ingedeeld op systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) of soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Gezien het aantal behandelde patiënten is bij optreden van de bijwerking bij één enkele patiënt de frequentie aangeduid als 'vaak'. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Bijwerkingen die uitsluitend tijdens de postmarketingperiode zijn gemeld, zijn ook in de tabel opgenomen, waarbij de frequentie is aangegeven als 'niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen in klinische onderzoeken en uit postmarketingervaring bij patiënten die werden behandeld met Elaprase.

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen (voorkeursterm)			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				
				Anafylactoïde/ anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen				
	Hoofdpijn	Duizeligheid, tremor		
Hartaandoeningen				
		Cyanose, aritmie, tachycardie		
Bloedvataandoeningen				
	Roodheid in het gezicht	Hypertensie, hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
	Piepende ademhaling, dyspneu	Hypoxie, bronchospasme, hoesten	Tachypneu	
Maagdarmsstelselaandoeningen				
	Buikpijn, misselijkheid, diarree, braken	Gezwellen tong, dyspepsie		
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Urticaria, huiduitslag, pruritus, erytheem			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				
		Artralgie		

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Pyrexie, pijn op de borst	Zwelling op de infusieplaats, gezichtsoedeem, perifeer oedeem		
Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				
	Infusiegerelateerde reactie			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Over alle klinische onderzoeken genomen, werden bij in totaal 5 patiënten die wekelijks of om de week 0,5 mg/kg ontvingen ernstige bijwerkingen gemeld. Vier patiënten maakten tijdens een of verscheidene infusies een hypoxische episode door, waardoor zuurstoftherapie noodzakelijk was bij 3 patiënten die een ernstige onderliggende obstructieve aandoening van de luchtwegen hadden (bij 2 van deze patiënten ging het om een al bestaande tracheostomie). De ernstigste episode trad op bij een patiënt met een febriele respiratoire aandoening en werd in verband gebracht met hypoxie tijdens de infusie, wat in een kortdurende epileptische aanval resulteerde. Bij de vierde patiënt, bij wie de onderliggende ziekte minder ernstig was, verdwenen de klachten spontaan kort nadat de infusie werd onderbroken. Deze voorvallen traden niet op bij volgende infusies waarbij een langzamere infusiesnelheid werd gebruikt en met toediening van pre-infusiegenesmiddelen, gewoonlijk een lage dosis steroiden, antihistaminen en verneveling van een bèta-agonist. De vijfde patiënt, met reeds bestaande cardiopathie, werd tijdens het onderzoek gediagnosticeerd met ventriculaire extrasystolen en longembolie.

Er zijn na het in de handel brengen meldingen gedaan van anafylactoïde/anafylactische reacties (zie rubriek 4.4).

Patiënten met volledige deletie/grote herschikking van het genotype hebben een grotere kans op het ontwikkelen van infusiegerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

Over 4 klinische onderzoeken (TKT008, TKT018, TKT024 en TKT024EXT) genomen, ontwikkelden 53/107 patiënten (50%) op enig moment anti-idursulfase IgG-antilichamen. In totaal werden bij 26/107 patiënten (24%) neutraliserende antilichamen aangetroffen.

In de post-hoc immunogeniciteitsanalyse van de gegevens afkomstig uit de onderzoeken TKT024/024EXT had 51% (32/63) van de patiënten die wekelijks met 0,5 mg/kg idursulfase behandeld werden minstens 1 bloedstaal dat positief testte voor anti-idursulfase antistoffen, en 37% (23/63) testte bij minstens 3 opeenvolgende onderzoeksbezoeken positief voor antistoffen. Eenentwintig procent (13/63) testte minstens één keer positief voor neutraliserende antistoffen en 13% (8/63) testte bij minstens 3 opeenvolgende onderzoeksbezoeken positief voor neutraliserende antistoffen.

In het klinische onderzoek HGT-ELA-038 werd de immunogeniciteit onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 16 maanden tot 7,5 jaar. Tijdens het 53 weken durende onderzoek had 67,9% (19/28) van de patiënten minstens één bloedstaal dat positief testte voor anti-idursulfase antistoffen, en 57,1% (16/28) testte positief voor antistoffen bij minstens drie opeenvolgende bezoeken. Vierenvijftig procent van de patiënten testte minstens één keer positief voor neutraliserende antistoffen en de helft van de patiënten testte positief voor neutraliserende antistoffen bij minstens drie opeenvolgende bezoeken.

Alle patiënten met volledige deletie/grote herschikking van het genotype ontwikkelden antistoffen, en de meerderheid van hen (7/8) testte ook positief voor neutraliserende antistoffen bij minstens 3 opeenvolgende bezoeken. Alle patiënten met frameshift-/splice-site mutatie van het genotype ontwikkelden antistoffen en 4/6 testten ook positief voor neutraliserende antistoffen bij minstens 3 opeenvolgende bezoeken. Patiënten die geen antistoffen ontwikkelden, maakten allemaal deel uit van de groep met een missense-mutatie van het genotype (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Pediatrische patiënten

De bijwerkingen die bij pediatrische patiënten werden gemeld, waren, over het algemeen, gelijk aan de bijwerkingen die bij volwassenen werden gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte informatie over overdosering met Elaprasedipyrone. Gegevens wijzen erop dat sommige patiënten een anafylactische reactie kunnen krijgen als gevolg van overdosering (zie rubriek 4.3 en 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere spijsverteringskanaal- en metabolismeproducten – enzymen, ATC-code: A16AB09.

Werkingsmechanisme

Het Hunter-syndroom is een X-gebonden ziekte die door te lage waarden van het lysosomaal enzym iduronaat-2-sulfatase wordt veroorzaakt. Door het klieven van de aan oligosaccharide verbonden sulfaatdeeltjes breekt iduronaat-2-sulfatase de glycosaminoglycanen (GAG) dermatansulfaat en heparansulfaat af. Als gevolg van het ontbreken van of een defect aan het enzym iduronaat-2-sulfatase bij patiënten met het Hunter-syndroom stapelen de glycosaminoglycanen zich in de cellen progressief op, hetgeen leidt tot cellulaire stuwings, organomegalie, weefselvernietiging en disfunctie van het orgaansysteem.

Idursulfase is een gezuiverde vorm van het lysosomaal enzym iduronaat-2-sulfatase dat wordt geproduceerd in een humane cellijn, hetgeen zorgt voor een humaan glycosylatieprofiel dat analoog is aan het van nature voorkomende enzym. Idursulfase wordt uitgescheiden als een 525-aminozuur glycoproteïne en bevat 8 N-gebonden glycosylatieplaatsen die door complexe, hybride, en oligosaccharideketens van het hoog-mannose type worden bezet. Idursulfase heeft een molecuulgewicht van ongeveer 76 kD.

Bij behandeling van patiënten met het Hunter-syndroom met intraveneus idursulfase geeft dit een exogeen enzym voor opname in cellulaire lysosomen. Mannose-6-fosfaatresten (M6P) op de oligosaccharideketens maken een specifieke binding van het enzym aan de M6P-receptoren op het celoppervlak mogelijk, hetgeen leidt tot cellulaire internalisatie van het enzym, waar het zich richt op intracellulaire lysosomen waardoor vervolgens afbraak van geaccumuleerd GAG plaatsvindt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Elaprasedipyrone zijn vastgesteld in drie klinische onderzoeken: twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken (TKT008 en TKT024) bij volwassenen en kinderen ouder dan 5 jaar en een open-label veiligheidsonderzoek (HGT-ELA-038) bij kinderen in de leeftijd van 16 maanden tot 7,5 jaar.

In totaal werden 108 mannelijke patiënten met het Hunter-syndroom met een grote verscheidenheid aan symptomen in de twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken ingeschreven. De behandeling van 106 van deze patiënten werd voortgezet in twee aanvullende onderzoeken met open-label.

Onderzoek TKT024

In een 52 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek ontvingen 96 patiënten in leeftijd variërend van 5 tot 31 jaar elke week Elaprase 0,5 mg/kg (n=32) of om de week Elaprase 0,5 mg/kg (n=32) of een placebo (n=32). In het onderzoek waren patiënten opgenomen met een gedocumenteerde deficiëntie in de enzymactiviteit van iduronaat-2-sulfatase, een percentage voorspelde FVC < 80%, terwijl de ernst van de ziekte bij de patiënten zeer verschillend was.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een uit twee onderdelen samengestelde score gebaseerd op de som van de positie van de verandering vanaf de uitgangssituatie tot aan het eind van het onderzoek in de afstand die gedurende zes minuten kan worden gewandeld (6 minuten wandeltest of 6MWT) als maat voor uithoudingsvermogen, en een percentage voorspelde geforceerde vitale capaciteit (FVC) als maat voor de longfunctie. Bij patiënten die wekelijks werden behandeld verschilde dit eindpunt significant van dat bij gebruik van een placebo ($p=0,0049$).

Aanvullende analyses van klinisch voordeel werden uitgevoerd bij individuele onderdelen van de samengestelde score voor het primaire eindpunt, de absolute veranderingen in de FVC, de absolute veranderingen in de GAG-waarden in urine, het volume van lever en milt, de bepaling van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV_1), en de veranderingen in de linkerventrikelmassa (LVM). De resultaten zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Resultaten van een centraal klinisch onderzoek bij een dosis van 0,5 mg/kg per week (onderzoek TKT024).

Eindpunt	52 weken behandeling elke week 0,5 mg/kg			
	Marginaal gewogen (waargenomen marge) gemiddelde (SE)		Gemiddeld behandelverschil in vergelijking met placebo (SE)	P-waarde (in vergelijking met placebo)
	Idursulfase	Placebo		
Samengesteld (6MWT en %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
% voorspelde 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
GAG-waarden in urine (μ g GAG/mg creatinine)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	< 0,0001
% verandering in volume van de lever	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	< 0,0001
% verandering in volume van de milt	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	< 0,0001

In totaal 11 van de 31 (36%) patiënten uit de groep die wekelijks werd behandeld versus 5 van de 31 (16%) patiënten in de placebogroep ervoeren een stijging van de FEV_1 van minimaal 0,2 l bij of voor het eind van het onderzoek, hetgeen wijst op een dosisgerelateerde verbetering van de luchtwegobstructie. De patiënten in de groep die wekelijks werd behandeld ervoeren aan het eind van het onderzoek een klinisch significante verbetering van gemiddeld 15% van de FEV_1 .

Bij 50% van de patiënten die wekelijks werden behandeld waren de GAG-waarden in urine onder de bovengrens van normaal (gedefinieerd als 126,6 μ g GAG/mg creatinine) genormaliseerd.

Van de 25 patiënten uit de groep die wekelijks werd behandeld bij wie bij de uitgangssituatie een afwijkend grote lever was vastgesteld werd aan het eind van het onderzoek bij 80% (20 patiënten) een kleiner volume van de lever geconstateerd, waarbij dit volume weer binnen het normale bereik viel.

Van de 9 patiënten uit de groep die wekelijks werd behandeld bij wie bij de uitgangssituatie een afwijkend grote milt was vastgesteld, werd aan het eind van het onderzoek geconstateerd dat het volume van de milt bij 3 van deze patiënten genormaliseerd was.

Bij ongeveer de helft van de patiënten uit de groep die wekelijks werd behandeld (15 van de 32; 47%) was bij de uitgangssituatie sprake van linkerventrikelhypertrofie, gedefinieerd als LVM index $> 103 \text{ g/m}^2$. Aan het eind van het onderzoek hadden 6 hiervan (40%) een genormaliseerde LVM.

Alle patiënten ontvingen in een uitbreiding van dit onderzoek (TKT024EXT) gedurende maximaal 3,2 jaar wekelijks idursulfase.

Bij de patiënten die oorspronkelijk aan TKT024 werden gerandomiseerd voor wekelijks idursulfase trad de gemiddelde maximale verbetering op in de afstand die in zes minuten kan worden gelopen in maand 20 en het gemiddelde percentage voorspelde FVC bereikte zijn hoogtepunt in maand 16.

Bij alle patiënten werden op de gelopen afstand 6MWT bij het merendeel van de geteste tijdpunten statistisch significante gemiddelde stijgingen gezien ten opzichte van de uitgangssituatie (TKT024-uitgangssituatie voor idursulfase-patiënten in TKT024 en week-53-uitgangssituatie voor placebopatiënten in TKT024), met significante stijgingen van gemiddelden en percentages variërend van respectievelijk 13,7 m tot 41,5 m (maximum in maand 20) en van 6,4% tot 13,3% (maximum in maand 24). Op de meeste geteste tijdpunten verbeterde de loopafstand bij patiënten die oorspronkelijk uit de TKT024-groep met wekelijkse behandeling kwamen meer dan bij de patiënten in de twee andere behandelgroepen.

Bij alle patiënten was het gemiddelde percentage voorspelde FVC in maand 16 significant gestegen, hoewel de waarde in maand 36 gelijk was aan de waarde bij de uitgangssituatie. Bij patiënten met de ernstigste longfunctiestoornis bij de uitgangssituatie (gemeten aan de hand van het percentage voorspelde FVC) trad over het algemeen de minste verbetering op.

Bij de meeste bezoeken voor alle behandelgroepen samen en voor elk van de voorafgaande TKT024-behandelgroepen werden statistisch significante stijgingen van het absolute FVC-volume ten opzichte van de uitgangssituatie gezien. De gemiddelde veranderingen varieerden van 0,07 l tot 0,31 l en het percentage varieerde van 6,3% tot 25,5% (maximum in maand 30). De veranderingen in gemiddelden en percentages vanaf de uitgangssituatie voorafgaand aan de behandeling waren over alle tijdpunten het grootst in de groep patiënten van het TKT024-onderzoek die de wekelijkse dosering hadden ontvangen.

Bij hun laatste bezoek werden bij 21/31 patiënten in de TKT024 wekelijkse groep, 24/32 in de TKT024 groep die om de week idursulfase hadden ontvangen en 18/31 patiënten in de TKT024 placebogroep definitief genormaliseerde GAG-waarden in urine gemeten die onder de bovengrens van normaal lagen. De wijzigingen in de GAG-waarden in urine waren de eerste tekenen van een klinische verbetering bij behandeling met idursulfase en de grootste daling in GAG-waarden in urine werden bij alle behandelgroepen in de eerste vier maanden van de behandeling gezien; de veranderingen vanaf maand 4 tot maand 36 waren klein. Hoe hoger de GAG-waarden in urine bij de uitgangssituatie, des te groter was de daling van de GAG-waarde in urine bij behandeling met idursulfase.

De afname van de omvang van lever en milt die aan het eind van onderzoek TKT024 (week 53) werd waargenomen werd tijdens het uitbreidingsonderzoek (TKT024EXT) bij alle patiënten gehandhaafd, ongeacht aan welke eerdere behandeling de patiënten waren toegewezen. In maand 24 was het levervolume bij 73% van de patiënten met hepatomegalie bij de uitgangssituatie (52 van de 71) genormaliseerd. Bovendien daalde bij alle eerder behandelde patiënten het gemiddelde levervolume in maand 8 tot vrijwel de maximale omvang, waarbij in maand 36 een lichte stijging werd waargenomen. De daling van het gemiddelde levervolume werd gezien ongeacht de leeftijd, de ernst van de ziekte, de

status van IgG-antistoffen of de status van de neutraliserende antistoffen. Het miltvolume was in maand 12 en 24 bij 9,7% van de patiënten met splenomegalie in TKT024 in de behandelgroep met wekelijks idursulfase genormaliseerd.

Binnen elk van de TKT024-behandelgroepen bleef de gemiddelde cardiale LVMI gedurende 36 maanden behandeling met idursulfase stabiel.

In een post-hoc immunogeniciteitsanalyse op basis van de onderzoeken TKT024 en TKT024EXT (zie rubriek 4.8) bleken de patiënten ofwel de mis-sense mutatie ofwel de frameshift / non-sense mutatie te hebben. Na 105 weken van blootstelling aan idursulfase had noch de antistoffenstatus noch het genotype een invloed op de afname van de lever- en miltgrootte, op de afstand die in de 6 minuten wandeltest kon worden afgelegd, of op de metingen van de geforceerde vitale capaciteit. Patiënten die positief testten voor antistoffen vertoonden in mindere mate een daling van de uitscheiding van glycosaminoglycanen in de urine dan patiënten die negatief testten voor antistoffen. De effecten die de ontwikkeling van antistoffen op lange termijn heeft op de klinische resultaten werden niet vastgesteld.

Onderzoek HGT-ELA-038

Dit was een open-label, multicentrisch, eenarmig onderzoek naar infusies met idursulfase bij mannelijke patiënten met Hunter-syndroom in de leeftijd van 16 maanden tot 7,5 jaar.

De behandeling met idursulfase resulteerde in een daling tot 60% van de uitscheiding van glycosaminoglycanen in de urine en in een daling van het volume van de lever en de milt: de resultaten waren vergelijkbaar met die van onderzoek TKT024. De dalingen waren aantoonbaar vanaf week 18 en bleven gehandhaafd tot week 53. Patiënten die een hoge antistoffenconcentratie ontwikkelden, vertoonden een kleinere respons op idursulfase, hetgeen gemeten werd op basis van de uitscheiding van glycosaminoglycanen in de urine en het volume van de lever en de milt.

Analyses van genotypen bij patiënten in onderzoek HGT-ELA-038

De patiënten werden in de volgende groepen ingedeeld: missense- (13), volledige deletie/grote herschikking (8), en frameshift-/splice-site mutaties (5). Eén patiënt werd niet ingedeeld / kon niet worden ingedeeld.

Het genotype gekenmerkt door volledige deletie/grote herschikking werd het vaakst geassocieerd met de ontwikkeling van een hoge concentratie van antistoffen en neutraliserende antistoffen tegen idursulfase en had de grootste kans om een gemuteerde respons op het geneesmiddel te vertonen. Het was echter niet mogelijk om de individuele klinische uitkomst precies te voorspellen op basis van de antistoffenrespons of het genotype.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar die aantonen dat het middel een gunstig effect heeft op de neurologische verschijnselen van de aandoening.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Idursulfase wordt opgenomen door selectieve receptor-gemedieerde mechanismen waarbij binding aan mannose 6-fosfaatreceptoren plaatsvindt. Bij internalisatie van de cellen wordt het middel binnen cellulaire lysosomen gelokaliseerd, waardoor de verspreiding van het eiwit wordt beperkt. Degradering van idursulfase wordt bereikt door gewoonlijk goed begrepen eiwithydrolysemechanismen voor het produceren van kleine peptiden en aminozuren, daarom wordt niet verwacht dat nier- en leverfunctiestoornissen de farmacokinetiek van idursulfase beïnvloeden.

De farmacokinetische parameters die tijdens de eerste infusie in week 1 van onderzoeken TKT024 (arm met 0,5 mg/kg/week) en HGT-ELA-038 gemeten werden, zijn volgens respectievelijk leeftijdscategorie en lichaamsgewicht weergegeven in tabel 3 en tabel 4 hieronder.

Tabel 3. Farmacokinetische parameters in week 1 volgens leeftijdscategorie in onderzoeken TKT024 en HGT-ELA-038

	Onderzoek			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Leeftijd (jaar)	1,4 tot 7,5 (n=27)	5 tot 11 (n=11)	12 tot 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C _{max} (µg/ml) Gemiddelde ± SD	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
AUC _{0-∞} (min*µg/ml) Gemiddelde ± SD	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (ml/min/kg) Gemiddelde ± SD	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (ml/kg) Gemiddelde ± SD	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

De patiënten in onderzoeken TKT024 en HGT-ELA-038 werden eveneens onderverdeeld in vijf categorieën volgens lichaamsgewicht, zoals wordt weergegeven in de volgende tabel:

Tabel 4. Farmacokinetische parameters in week 1 volgens lichaamsgewicht in onderzoeken TKT024 en HGT-ELA-038

Gewicht (kg)	<20 (n=17)	≥20 en <30 (n=18)	≥30 en <40 (n=9)	≥40 en <50 (n=5)	≥50 (n=6)
C _{max} (µg/ml) Gemiddelde ± 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) Gemiddelde ± 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

In de groepen met het laagste lichaamsgewicht werd een hoger verdelingsvolume waargenomen bij steady state (V_{ss}).

Over het algemeen, was er geen aantoonbare trend in de systemische blootstelling of in de klaringssnelheid van idursulfase met betrekking tot de leeftijd of het lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij een enkele dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit en toxiciteit voor de mannelijke fertiliteit.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Uit dieronderzoek blijkt dat idursulfase in de moedermelk wordt uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20
Natriumchloride
Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat
Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is gedurende 8 uur bij 25°C aangetoond.

Na verdunning

Voor wat de veiligheid betreft, moet het verdunde product vanuit microbiologisch gezichtspunt onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn de opslagduur voorafgaand aan gebruik en de opslagvoorwaarden bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Dit mag niet langer zijn dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 tot 8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C)

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml injectieflacon (type 1-glas) met een stop (met fluor-hars gecoat butylrubber) en een eendelig afsluitkapje met blauw afscheurschijfje. Elke injectieflacon bevat 3 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Verpakkingen van 1, 4 en 10 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon Elapraxe is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en bevat 6 mg idursulfase in een oplossing van 3 ml. Elapraxe is bedoeld voor intraveneuze infusie en moet voorafgaand aan gebruik worden verdund in een natriumchlorideoplossing voor infusie van 9 mg/ml (0,9%). Het wordt aanbevolen om het totale infusievolume toe te dienen met behulp van een in-line filter van 0,2 µm. Elapraxe mag niet worden geïnfundeed met andere geneesmiddelen in de infuusslang.

- Het aantal op te lossen injectieflacons dient te worden bepaald op basis van het individuele gewicht van de patiënt en de aanbevolen dosis van 0,5 mg/kg.
- De oplossing mag niet worden gebruikt als deze verkleurd is of als er deeltjes worden waargenomen. De oplossing dient niet te worden geschud.
- Het berekende volume Elapraxe dient te worden opgezogen uit het juiste aantal injectieflacons.
- Het totale benodigde volume Elapraxe dient te worden verdund in 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Men dient ervoor te zorgen dat de geprepareerde oplossing steriel blijft aangezien Elapraxe geen conserveringsmiddelen of bacteriostatische

stoffen bevat; er dient gebruik gemaakt te worden van aseptische technieken. Na verdunning mag de oplossing niet worden geschud, maar moet voor vermenging voorzichtig heen en weer worden bewogen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/365/001-003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 januari 2007
Datum van laatste verlenging: 09 september 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).