

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka 3 ml zawiera 6 mg sulfatazy iduronianu. Każdy ml zawiera 2 mg sulfatazy iduronianu produkowanej za pomocą technologii rekombinantu DNA w ciągłej linii komórek ludzkich.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Podawanie pacjentowi infuzji leku Elaprase 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.

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

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby. Patrz punkt 5.2.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Dawka dla dzieci i młodzieży wynosi 0,5 mg/kg masy ciała tygodniowo.

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Dotąd nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Elaprase u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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 łagodowano 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. Podczas badań klinicznych żaden pacjent nie przerwał leczenia w związku z reakcją związaną z infuzją.

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.

Ryzyko reakcji związanych z podawaniem infuzji i innych niepożądanych działań jest większe u pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała IgM lub IgG.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne

U niektórych pacjentów leczonych lekiem Elaprased obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne mogące zagrażać życiu. Późne wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji rzekomoanafilaktycznych obserwowano do 24 godzin po wystąpieniu reakcji początkowej. W razie wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych zaleca się natychmiastowe przerwanie infuzji i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia i obserwacji pacjenta. W przypadku podjęcia akcji ratunkowej należy stosować się do aktualnych standardów leczenia. Pacjenci, u których reakcje rzekomoanafilaktyczne są ciężkie lub oporne na leczenie, mogą wymagać dłuższego okresu obserwacji klinicznej. Należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania leku Elaprased u pacjentów, u których wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z udziałem produktu leczniczego Elaprased.

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 dotyczących 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 produktu Elaprased 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 dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję czy kontynuować/przerwać karmienie piersią czy kontynuować/przerwać podawanie produktu Elaprase biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania leku Elaprase dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zestawienie profilu bezpieczeństwa

Podczas trwającego 52 tygodnie badania II/III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo, nasilenie prawie wszystkich działań niepożądanych obserwowanych u 32 pacjentów leczonych lekiem Elaprase 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 1580 infuzji zgłoszono 202 reakcje związane z infuzją. W grupie otrzymującej placebo u 21 na 32 pacjentów po podaniu łącznie 1612 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), gorączka, ból głowy i nadeśnienie. Częstość występowania działań związanych z infuzją zmniejszała się wraz z kontynuacją leczenia.

Działania niepożądane w postaci tabelarycznej

Działania niepożądane podano w poniższej tabeli wraz z informacją dotyczącą klasyfikacji układów narządowych i częstości występowania. Częstość określono jako bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). 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 leku 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).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane leku (Preferowany termin)		
	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego			
	Ból głowy	Zawroty głowy, drżenie	
Zaburzenia serca		Sinica, zaburzenia	

		rytmu serca, częstoskurcz	
Zaburzenia naczyniowe			
	Nadciśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
	Świszczący oddech, duszność	Niedotlenienie, szybki oddech, skurcz oskrzeli, kaszel	
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Ból brzucha, nudności, niestrawność, biegunka	Obrzmienie języka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Pokrzywka, wysypka, świąd	Rumień	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	Ból w klatce piersiowej	Ból stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Reakcja spowodowana podaniem infuzji, gorączka, obrzęk w miejscu podania infuzji	Obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy	

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas prowadzonych badań 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. Więcej informacji podano w punkcie 4.4.

Podczas wszystkich badań u 53/107 pacjentów (50%) po pewnym czasie pojawiły się przeciwciała IgG przeciwko sulfatazie iduronianu. U dziewięciu pacjentów z dodatnim wynikiem w kierunku obecności IgG występowały również przeciwciała IgM, a u czterech pacjentów otrzymano dodatni wynik badania na obecności IgA. Ponadto, u jednego pacjenta bez dodatniego wyniku w kierunku obecności IgG wystąpiły przejściowe przeciwciała IgM oraz utrzymujące się przeciwciała IgA. Ogólny odsetek przeciwciał neutralizujących wynosił 26/107 pacjentów (24%). Podczas 52 tygodni prowadzenia badania, najwyższe odsetki dodatnich wyników testów serologicznych występowały od 18 do 27 tygodnia a następnie stopniowo malały w pozostałym okresie badania.

Generalnie u pacjentów z dodatnim wynikiem testu w kierunku obecności przeciwciał IgG istniało większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań związanych z infuzją niż u pacjentów z ujemnym wynikiem testu. Jednak ogólny odsetek działań niepożądanych związanych z podawaniem infuzji malał wraz z upływem czasu niezależnie od występowania przeciwciał. Zmniejszenie wydalania glikozoaminoglikanów (GAG) z moczem było w pewnym stopniu mniejsze u pacjentów, u których wykryto krążące przeciwciała przeciwko sulfatazie iduronianu.

Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń z przedawkowaniem produktu leczniczego Elapraxe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Zespół Huntera jest chorobą związaną z chromosomem X spowodowaną niedostateczną aktywnością enzymu lizosomalnego sulfatazy-L-iduronianu (ang. *Iduronate 2-sulfatase*). Sulfataza-L-iduronianu jest odpowiedzialna za katabolizm glukozaaminoglikanów (GAG): siarczanu dermatanu i siarczanu heparanu na drodze rozpadu cząstek siarczanowych połączonych z oligosacharydami. W związku z brakiem lub wadliwym enzymem sulfatazy-L-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-L-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 dożylnego podawania leku Elapraxe 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 internalizacji enzymu, ukierunkowując go do lizosomów wewnątrzkomórkowych i dalszego katabolizmu nagromadzonego GAG.

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 badaniach otwartych.

Podczas trwającego 52 tygodnie randomizowanego badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, 96 pacjentów w wieku od 5 do 31 lat otrzymywało lek Elapraxe 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-L-iduronianu, odsetkiem wartości należnej FVC <80% i z różnym stopniem nasilenia choroby.

Pierwszorzędownym 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) znacząco 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 (FEV₁) i zmian masy lewej komory serca (LVM).

Punkt końcowy	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)
	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 FEV₁ wynoszący przynajmniej 0,02 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 znamienne poprawa wartości FEV₁.

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/m². 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 oraz od 6,4% do 11,7% (maksymalnie w miesiącu 20.). 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 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 25,1% (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 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.

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 korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

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.

Farmakokinetyka była oceniana u 10 pacjentów w 1. tygodniu i 27. tygodniu po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. raz w tygodniu podczas infuzji trwającej 3 godziny. Nie wystąpiły żadne różnice w parametrach farmakokinetycznych po 27 tygodniach leczenia.

Parametr	1. tydzień (SD)	27. tydzień (SD)
C _{max} (µg/ml)	1,5 (0,6)	1,1 (0,3)
AUC (min* µg/ml)	206 (87)	169 (55)
T _{1/2} (min)	44 (19)	48 (21)
Cl (ml/min/kg)	3,0 (1,2)	3,40 (1,0)
V _{ss} (% BW)	21 (8)	25 (9)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu jednorazowym i po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa oraz płodność u mężczyzn, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie sulfatazy iduronianu do mleka samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po odtworzeniu postaci leku przez 8 godzin w temperaturze 25°C.

Produkt rozcieńczony

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolce o pojemności 5 ml (szkło typu I) z korkiem (kautuczuk butylowy pokryty fluorożywicą), jednoczęściowa plomba i niebieskie wieczko.

Opakowanie zawiera 1, 4 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Jedna fiolka leku Elapraxe jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia i zawiera 6 mg sulfatazy iduronianu w 3 ml roztworu. Lek Elapraxe jest przeznaczony do podawania w postaci infuzji dożylniej i należy go rozcieńczyć przed podaniem w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.

- Określić liczbę fiolek, które należy rozcieńczyć na podstawie masy ciała pacjenta i zalecanej dawki 0,5 mg/kg masy ciała.
- Nie używać, jeśli roztwór we fiolkach jest odbarwiony lub obecne są cząstki materii. Nie wstrząsać.
- Pobrać obliczoną objętość leku Elapraxe z odpowiedniej liczby fiolek.
- Rozcieńczyć łączną wymaganą objętość leku Elapraxe w 100 ml roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy zachować ostrożność, aby zapewnić jałowość przygotowanych roztworów, ponieważ lek Elapraxe nie zawiera żadnych środków konserwujących ani bakteriostatycznych. Należy stosować technikę aseptyczną. Po rozcieńczeniu należy delikatnie wymieszać roztwór, lecz nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11D, 182 33 Danderyd, Szwecja

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/365/001-003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 stycznia 2007

Data ostatniego przedłużenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y)
ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ
WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) substancji biologicznie czynnej(ych)

Shire (TK3)
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
Stany Zjednoczone Ameryki

Shire
300 Patriot Way
Lexington, MA 02421
Stany Zjednoczone Ameryki

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 13, 227 64 Lund
Szwecja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan) przedstawioną w module 1.8.2. dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawić:

- * jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- * w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub minimalizacji ryzyka;
- * na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co roku do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić następujący program badań klinicznych, wyniki badań są podstawą rocznego oszacowania profilu korzyść/ryzyko.

Szczególny obowiązek 1: HOS (*Hunter Outcome Survey*, Badanie dotyczące wpływu zespołu Huntera): dostępne dane i aktualizacje będą dostarczone w Rocznych raportach.

Szczególny obowiązek 2: Badanie cząstkowe immunogenności: dostępne dane i aktualizacje będą dostarczone w Rocznych raportach. Końcowy raport z badania klinicznego zostanie dostarczony do 31 lipca 2013 r.

Szczególny obowiązek 3: Badanie cząstkowe u pacjentów poniżej 5 lat: końcowa analiza danych zostanie dostarczona do 30.11.2011 r.

Szczególny obowiązek 4 - Dostarczenie danych dotyczących immunogenności po ponownej ekspozycji na sulfatazę iduronianu w Rocznych raportach.

Szczególny obowiązek 5 - W celu oceny następujących długookresowych pierwszorzędowych punktów końcowych za pomocą HOS. Dane te będą ponownie oceniane co roku, a wyniki będą zgłaszane i omawiane w Rocznych raportach.

- Długookresowa ocena chorób płucnych (np. częstość występowania zakażeń, stan czynności płuc) i śmiertelności
- Długookresowa ocena chorób sercowo-naczyniowych (np. częstość występowania zdarzeń i dane dotyczące echokardiografii, jeśli dostępne) i śmiertelności
- Długookresowa ocena schematów eliminacji glukozaminoglikanów (GAG) z moczem
- Długookresowa ocena stężeń przeciwciał, izotypu i korelacji z innymi parametrami terapeutycznymi

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK ZAWIERAJĄCY 1, 4, 10 FIOLEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiołka o pojemności 3 ml zawiera 6 mg sulfatazy iduronianu. Jeden ml zawiera 2 mg sulfatazy iduronianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiołka [4, 10 fiolek] 3 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednokrotnego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11D, 182 33 Danderyd, Szwecja

12. NUMER (-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/365/001-003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Nie dotyczy. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi wymagań podania Brajlem informacji na etykiecie i ulotce dla pacjenta nie ma potrzeby podawania informacji Brajlem na opakowaniu produktu, który jest przeznaczony wyłącznie do podania przez personel medyczny, jak to ma miejsce w przypadku leku Elaprase.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Elaprase 2 mg/ml jałowy koncentrat
Sulfataza iduronianu
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Numer serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet, jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Elaprase i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Elaprase
3. Jak podawać lek Elaprase
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Elaprase
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ELAPRASE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Elaprase jest stosowany w enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu zespołu Huntera (Mukopolisacharydoza II) u dzieci i dorosłych, w którym aktywność enzymu o nazwie sulfataza-L-iduronianu w organizmie jest mniejsza od prawidłowej. U pacjentów z zespołem Huntera, węglowodan o nazwie glikozaminoglikan, który zwykle jest rozkładany w organizmie, nie ulega rozkładowi i powoli gromadzi się w różnych komórkach ciała, powodując zaburzenia funkcjonowania tych komórek, co powoduje problemy w różnych narządach prowadzące do zniszczenia tkanek i niewydolności narządów. Lek Elaprase zawiera sulfatazę iduronianu jako substancję czynną, która działa przez zastępowanie brakującego enzymu, dzięki czemu powyższy węglowodan jest rozkładany w danych komórkach.

Enzymatyczna terapia zastępcza jest zwykle leczeniem długotrwałym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PODANIEM LEKU ELAPRASE

Kiedy nie podawać leku Elaprase

Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na sulfatazę iduronianu lub którykolwiek z pozostałych składników leku Elaprase.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Elaprase

Jeśli pacjent jest leczony lekiem Elaprase, mogą wystąpić działania niepożądane podczas podawania lub po podaniu infuzji (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane). Do najczęściej występujących objawów należy świąd, wysypka, pokrzywka, gorączka, ból głowy, podwyższone ciśnienie krwi i nagłe zaczerwienienie twarzy. W większości przypadków nadal będzie można podawać lek Elaprase, nawet jeśli te objawy wystąpią. Jeśli po podaniu leku Elaprase u pacjenta występują działania niepożądane, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym. W celu leczenia lub zapobieżenia reakcjom typu uczuleniowego pacjentowi mogą być podane dodatkowe leki, np. przeciwhistaminowe i kortykosteroidy.

Jeśli wystąpią ciężkie reakcje uczuleniowe (reakcje anafilaktyczne), lekarz natychmiast przerwie infuzję i rozpocznie stosowanie odpowiedniego leczenia. Może okazać się konieczne pozostanie pacjenta w szpitalu.

Stosowanie innych leków

Nie wiadomo o występowaniu interakcji pomiędzy lekiem Elaprase i innymi lekami.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Elaprase podczas ciąży. Lek Elaprase może przeniknąć do mleka kobiecego, w związku z czym należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem tego leku podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie wiadomo, czy lek Elaprase ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

3. JAK PODAWAĆ LEK ELAPRASE

Lek Elaprase będzie podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki, którzy posiadają wiedzę na temat leczenia zespołu Huntera lub innej dziedzicznej choroby metabolicznej.

Przed użyciem lek Elaprase należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Typowa dawka infuzji wynosi 0,5 mg (pół miligrama) na każdy kg masy ciała pacjenta. Po rozcieńczeniu lek Elaprase jest podawany za pośrednictwem żyły (kroplówka). Infuzja trwa zwykle od 1 do 3 godzin i będzie podawana raz w tygodniu.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży jest taka sama jak u dorosłych.

Podanie większej niż zalecana dawki leku Elaprase

Brak doświadczenia z przedawkowaniem leku Elaprase.

Pominięcie zastosowania leku Elaprase

W przypadku pominięcia zastosowania infuzji leku Elaprase należy skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Elaprase może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter i wiąże się z infuzją, jednak niektóre działania niepożądane mogą być poważne. Wraz z upływem czasu liczba takich działań niepożądanych związanych z infuzją ulega zmniejszeniu.

Jeśli pacjent ma trudności z oddychaniem z zasinieniem skóry lub bez zasinienia, należy natychmiast poinformować o tym lekarza i zgłosić się do lekarza.

Do bardzo często występujących działań niepożądanych (mogą występować częściej niż u 1 pacjenta na 10) należy:

- Ból głowy

- Podwyższone ciśnienie krwi, nagłe zaczerwienienie twarzy
- Duszność, świszczący oddech
- Ból brzucha, nudności, niestrawność, częste i (lub) luźne stolce
- Ból w klatce piersiowej
- Pokrzywka, wysypka, świąd
- Gorączka
- Obrzęk w miejscu podania infuzji
- Reakcja spowodowana podaniem infuzji (patrz punkt „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Elaprase”)

Do często występujących działań niepożądanych (mogą występować u 1 pacjenta na 10) należy:

- Zawroty głowy, drżenie
- Nagłe przyspieszenie pracy serca, nieregularne tętno, niebieskawy odcień skóry
- Obniżone ciśnienie tętnicze krwi
- Trudności w oddychaniu, kaszel, przyspieszony oddech, małe stężenie tlenu we krwi
- Obrzmienie języka
- Zaczerwienienie skóry
- Ból stawów
- Obrzęk kończyn, obrzęk twarzy

Działania niepożądane o częstości, która nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych:

- Ciężkie reakcje alergiczne

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ELAPRASE

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Elaprase po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po „EXP”.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Nie stosować leku Elaprase, jeśli widoczne są odbarwienia lub cząsteczki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie może chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Elaprase

Substancją czynną leku jest sulfataza iduronianu, która jest postacią ludzkiego enzymu sulfatazy-2-iduronianu. Sulfataza iduronianu jest produkowana w linii komórek ludzkich za pomocą inżynierii genetycznej (obejmuje wprowadzenie informacji genetycznych do komórek ludzkich w laboratorium, które następnie wytwarzają pożądany produkt).

Jedna fiolka leku Elaprase zawiera 6 mg sulfatazy iduronianu. Jeden ml zawiera 2 mg sulfatazy iduronianu.

Inne składniki leku to Polisorbat 20, sodu chlorek, disodu fosforan siedmiowodny, sodu diwodorofosforan jednowodny i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Elaprase i co zawiera opakowanie

Lek Elaprase jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Jest dostarczany w szklanej fiolce jako przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny roztwór.

Jedna fiolka zawiera 3 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Lek Elaprase jest dostarczany w pudełkach zawierających 1, 4 i 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11D, 182 33 Danderyd, Szwecja

Wytwórca

Shire Human Genetic Therapies AB, Äldermansgatan 13, 227 64 Lund, Szwecja

Data zatwierdzenia ulotki

Ten lek został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku raz do roku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

<-----

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

1. Obliczyć łączną dawkę, którą należy podać pacjentowi i liczbę potrzebnych fiolek leku Elaprase.
2. Rozcieńczyć łączną wymaganą objętość leku Elaprase koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w 100 ml roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9% w/v). Należy zachować ostrożność, aby zapewnić jałowość przygotowanych roztworów, ponieważ lek Elaprase nie zawiera żadnych środków konserwujących ani bakteriostatycznych. Należy stosować technikę aseptyczną. Po rozcieńczeniu należy delikatnie wymieszać roztwór, lecz nie wstrząsać.
3. Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie występują cząstki i zmiana barwy. Nie wstrząsać.
4. Zaleca się jak najszybsze rozpoczęcie podawania leku. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu przez 8 godzin w temperaturze 25°C.
5. Nie wolno podawać infuzji leku Elaprase za pomocą tego samego zestawu do podawania dożylnego równocześnie z innymi produktami leczniczymi.
6. Wyłącznie do jednokrotnego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

UZASADNIENIE JEDNEGO DODATKOWEGO PRZEDŁUŻENIA

Uzasadnienie jednego dodatkowego przedłużenia

Na podstawie danych uzyskanych od czasu uzyskania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Komitet ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uważa, że stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Elaprase pozostaje korzystny, jednak jest zdania, że profil bezpieczeństwa stosowania leku należy ściśle obserwować w związku z następującymi powodami:

Wymagane są dodatkowe dane dla szczegółowego scharakteryzowania i oceny długotrwałego profilu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Elaprase w leczeniu choroby Huntera. Obejmują one informacje z długotrwałych obserwacji dotyczących zachorowalności i śmiertelności w związku z chorobami płuc i układu krążenia, długotrwałe schematy eliminacji glukozaminoglikanów (GAG) z moczem, informacje dotyczące dawkowania, długotrwałego stężenia przeciwciał i informacje dotyczące dłużej trwających infuzji.

W związku z tym na podstawie profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Elaprase, który wymaga składania rocznych raportów o bezpieczeństwie (PSUR), komitet uznał, że podmiot odpowiedzialny powinien złożyć jeden dodatkowy wniosek o przedłużenie po upływie 5 lat.